

指南与共识

Omega-3 脂肪酸在心血管疾病防治中的作用中国专家共识

国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会

摘要

众所周知,降低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)治疗可带来显著的心血管获益,但仍存在心血管残余风险。有证据提示甘油三酯(TG)或富含 TG 的脂蛋白(TRL)胆固醇(TRL-C)水平升高是残余风险发生的原因之一。Omega-3 脂肪酸虽能有效降低 TG,但临床随机对照研究显示其在降低动脉粥样硬化性心血管疾病风险的获益结果不一,同时,其在心力衰竭、心律失常、心肌病、高血压、心脏性猝死等心血管疾病防治中的价值仍存困惑。据此,本专业委员会综合有关 Omega-3 脂肪酸的现有认知,从诸多方面对 Omega-3 脂肪酸进行全面而科学的阐述,以期为中国人群 Omega-3 脂肪酸的临床应用提供参考。

关键词 Omega-3 脂肪酸;心血管疾病;甘油三酯;共识

Chinese Expert Consensus on the Role and Application of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases

National Society of Cardiometabolic Medicine.

Co-corresponding Authors: LI Jianjun, Email: lijianjun938@126.com; DOU Kefei, Email: drdoukefei@126.com

Abstract

It is well-known that low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is the primary target for the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). However, there are still residual cardiovascular risks in some patients even with achieved LDL-C target level. Emerging evidence has suggested that elevated triglyceride (TG) level or triglyceride-rich lipoprotein (TRL) cholesterol (TRL-C) serves as one of the important components of the residual cardiovascular risks. Data indicate that omega-3 fatty acids are effective in reducing TG. However, results on their effects on reducing the risk of ASCVD are inconsistent in large randomized clinical trials. Meanwhile, there are some controversies on the application of omega-3 fatty acids in patients with cardiovascular diseases, such as heart failure, arrhythmia, cardiomyopathy, hypertension, and sudden death. Hence, the current consensus will comprehensively and scientifically present the updated and detailed knowledge on omega-3 fatty acids from a variety of aspects to provide a reference for the rational application of omega-3 fatty acids in the Chinese population.

Key words omega-3 fatty acids; cardiovascular disease; triglycerides; consensus

(Chinese Circulation Journal, 2023, 38: 116.)

心血管疾病(CVD)是全球人口致死致残的首要病因,而中国 CVD 死亡人数远超印度、俄罗斯和美国,位居世界之首^[1]。据《中国心血管健康与疾病报告 2021》数据,CVD 为中国居民的第一位死因,占城乡居民死因构成比的 40% 以上。更令人担忧的是,大数据分析显示目前我国 CVD 患病人数高达 3.3 亿^[2],

提示我国 CVD 的防治工作形势严峻,预防和治疗措施亟待加强。

流行病学、基因组学、人群干预等多层面的研究表明,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的“致病性”危险因素。现有证据显示,无论采用何种方法,只

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-008)

通信作者:李建军 Email: lijianjun938@126.com; 窦克非 Email: drdoukefei@126.com

中图分类号:R541.4 文献标识码:C 文章编号:1000-3614(2023)02-0116-15 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.02.002

要降低血清 LDL-C 水平即可带来心血管获益。因此, LDL-C 是 ASCVD 防控的首要干预靶点, 已成为共识。抑制胆固醇合成的他汀类药物, 减少胆固醇吸收的依折麦布和增加胆固醇清除的前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂的相继问世, 使人类管理 LDL-C 的能力得到空前提高, ASCVD 的防治水平也取得较大进步^[3]。然而, 令人困惑的是, 临床大型随机对照研究发现, 强化他汀类药物治疗, 甚至他汀类药物与依折麦布和(或) PCSK9 抑制剂联合应用, LDL-C 已达现行指南推荐的理想水平, 也仅见 1/3 的心血管事件减少, 仍有 2/3 的不良事件发生率, 称之为心血管剩余风险^[4-6]。

有关心血管剩余风险的发生原因虽未完全阐明, 但目前认为与非脂类、脂类因素有关^[7]。非脂类因素包括高血压、糖尿病、炎症等; 脂类因素则首先看 LDL-C 是否达到理想的靶目标水平, 其他靶点还包括甘油三酯(TG)或富含 TG 的脂蛋白(TRL)及残粒胆固醇(RC)、脂蛋白(a)等^[6-9]。其中, TG 或 TRL 胆固醇(TRL-C)升高作为近年来证据较多且备受关注的脂类因素之一, 是他汀类药物治疗后心血管剩余风险的重要组成部分^[10], 同时也是我国人群最常见的血脂异常表型之一^[11]。

目前临床上可显著降低 TG 的方法, 尤其药物治疗手段相对有限, Omega-3 脂肪酸是近年来备受关注的降低 TG 的药物之一。然而, 新近有关 Omega-3 脂肪酸降低 CVD 风险的大型临床随机对照研究结果并非一致, 即使是最新的国内外血脂相关指南和(或)共识的推荐也不尽相同, 给中国临床实践带来一定的困惑。据此, 本专业委员会综合全球有关 Omega-3 脂肪酸的现有认知, 科学而系统地概述 Omega-3 脂肪酸的相关知识, 并提出关于中国人群 Omega-3 脂肪酸应用的管理要点供临床实践参考。

1 TG 和 TRL-C 的基本概念

血脂是人体血液中脂质的总称, 包括胆固醇、TG、磷脂等, 后者与载脂蛋白结合, 以脂蛋白颗粒的形式在血浆中运输。胆固醇除参与机体细胞结构, 激素合成等作用外, 其水平尚与 ASCVD 的发生发展相关, 而 TG 的作用是用于机体能量存储和运输。根据密度和电泳迁移率, 脂蛋白颗粒由大到小可分为乳糜微粒(CM), 极低密度脂蛋白(VLDL), 中密度脂蛋白(IDL), 低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)^[3]。脂蛋白颗粒中的胆固醇和 TG 的含量在不同颗粒中不尽相同, 大

的脂蛋白颗粒如 VLDL、IDL 和 CM 中主要成分为 TG, 又称之为 TRL, 在机体脂代谢相关的酶的作用下, TRL 中 TG 含量减少, 并进一步形成小的颗粒, 称为 TRL 残粒, 残粒中所含有的胆固醇称之为 TRL-C^[12]。TRL-C 既可直接检测获得, 也可通过公式 $TRL-C = TC - \text{高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)} - LDL-C$ 计算获得^[13]。

2 TG 及 TRL-C 升高与 ASCVD 剩余风险增加的机制与证据

由上可知, TG 是血脂检测的主要指标和血脂主要的标志物之一, 其水平可反映机体 TRL-C 水平。既往观点认为, 大颗粒脂蛋白中的胆固醇难以影响 ASCVD 的进程, 新近孟德尔随机化研究和前瞻性人群纵向观察发现, TRL-C 水平升高与心血管风险增加具有因果关联, 并认为是 LDL-C 水平达到理想管控后心血管剩余风险发生的脂质类危险因素^[14]。女性健康研究(Women's Health Study)显示, TRL-C 在 ASCVD 的发生与发展中具有因果关联, TRL-C 在最高四分位 [$\geq 1.6 \text{ mmol/L (61.0 mg/dl)}$] 时, 缺血性脑卒中、外周动脉疾病和心肌梗死风险分别增加 30%、160% 和 210%^[15]。欧洲动脉粥样硬化学会(EAS)专家共识指出, TRL-C 随着血浆 TG 水平的变化而变化, 当 TG 处于最佳水平, 即 $TG < 1.2 \text{ mmol/L (100 mg/dl)}$ 时, 有效的脂肪分解使得残粒累积受限, 而当 $TG > 1.2 \text{ mmol/L (100 mg/dl)}$ 时, TRL-C 开始在血液中累积^[12], 并通过跨内皮层的胞吞作用进入动脉壁。随着其血浆水平升高, 流入速率大于流出速率, 即导致颗粒在内皮下积聚。继之其降解过程可释放生物活性脂质, 引起内皮功能障碍和炎症; 同时脂质被单核巨噬细胞摄取形成泡沫细胞, 即发生早期动脉粥样硬化病变。伴随该过程的反复循环, 脂质条纹形成, 逐渐融合成斑块, 当后者表面受到侵蚀或破裂时可能导致血栓形成, 引起血管腔闭塞, 从而引发急性冠状动脉(冠脉)综合征等心血管事件^[12]。

事实上, 早期的 ACCORD 研究表明, 在他汀类药物治疗后 LDL-C 达标的患者中, $TG \geq 2.3 \text{ mmol/L (200 mg/dl)}$ 伴低 HDL-C 水平者心血管风险显著高于其他患者^[16]。来自中国人群的系列研究证实, TRL-C 水平与 ASCVD 患者心血管事件具有相关性^[17-20]。一项前瞻性研究纳入 1 182 例行择期经皮冠脉介入治疗(PCI)的 2 型糖尿病患者, 根据血糖控制情况分为 A 组[糖化血红蛋白(HbA_{1c}) < 7%]和 B 组(HbA_{1c} $\geq 7\%$), 旨在评估 TRL-C 与 PCI 后

心肌损伤的关系。结果显示,在 A 组中未观察到 TRL-C 与 PCI 术后心肌损伤的相关性,但在 B 组患者中 TRL-C 每增加 1 个标准差,术后肌钙蛋白 I $> 3 \times$ 正常上限和 $> 5 \times$ 正常上限的风险分别增加 30% 和 32%,提示 TRL-C 是血糖控制不佳的行 PCI 冠心病患者围术期心肌损伤的独立预测因子^[17]。另一项对 4 331 例冠心病患者平均随访 5.1 年的研究评价了 TRL-C 对不同糖代谢状态(糖尿病、糖尿病前期和正常血糖)患者的预后价值,提示高水平的 TRL-C 是合并糖尿病或糖尿病前期的冠心病患者发生主要不良心血管事件的独立预测因子^[18]。新近的真实世界中国人群研究纳入 4 355 例使用他汀类药物治疗的冠心病患者,中位随访 5.1 年,评价 TRL 相关生物标志物与心血管事件的关系。结果显示,TRL-C 及残粒胆固醇和载脂蛋白 C-III 水平升高时,心血管事件风险分别增加 49%、21% 和 40%。此外,即使 LDL-C ≤ 1.8 mmol/L (70 mg/dl),TRL 相关生物标志物水平升高也是心血管事件风险的独立预测因子^[19]。最新发表的中国人研究,纳入 6 732 例使用他汀类药物治疗、TG <2.3 mmol/L (200 mg/dl) 且发生过心血管事件的冠心病患者并接受 59 个月随访,评价 TRL-C 与再发心血管事件的关系,且探讨其关系是否受炎症影响。结果显示,无论高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平如何,高水平的 TRL-C 均显著增加心血管事件风险,提示 TRL-C 预测冠心病患者心血管事件的作用独立于炎症状态^[20]。

尤其值得指出的是,2021 年关于 TRL-C 的 EAS 共识声明强调,大量流行病学和遗传学研究证据表明,TG 及 TRL-C 水平升高与心血管病存在因果关联,TG 升高是 ASCVD 剩余风险的重要组成部分^[12]。而前期的大量研究也已证实,Omega-3 脂肪酸可显著降低 TG 水平。然而,令人困惑的是,其对心血管事件的影响,迄今为止的随机对照研究结果不尽相同,其可能原因成为学术界争论的焦点,也是撰写本专家共识的初衷。

专家意见 1

TG 和 TRL-C 水平升高与心血管病发生及主要事件风险存在独立正相关关系(因果关联),可能是 ASCVD 剩余风险的原因之一。

3 Omega-3 脂肪酸概述

Omega-3 脂肪酸是一种人体必需的多不饱和脂

肪酸,因其第一个双键位于甲基末端的第 3 个碳原子上而得名^[21]。Omega-3 脂肪酸主要包括 α -亚麻酸、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。 α -亚麻酸来源于植物,EPA 和 DHA 主要来源于海洋中的鱼类、磷虾和鱿鱼等^[22]。按其成分、纯度与剂量差异,目前将 Omega-3 脂肪酸制剂分为非处方鱼油产品和处方 Omega-3 脂肪酸产品。非处方鱼油产品被归类为膳食补充剂,其与处方 Omega-3 脂肪酸产品在监管、评估、成分和纯度、疗效和安全性等方面均不相同,因此不能替代处方 Omega-3 脂肪酸产品^[23-24]。

目前市面上有三种处方 Omega-3 脂肪酸产品:

(1) Omega-3 脂肪酸乙酯,主要成分为 EPA 和 DHA;(2) 二十碳五烯酸乙酯(IPE),主要成分为 EPA 的乙酯;(3) Omega-3 羧酸,一种游离脂肪酸形式长链 Omega-3 脂肪酸的混合物,主要成分为 EPA、DHA 和二十二碳五烯酸^[25]。

4 Omega-3 脂肪酸在 CVD 防治中的证据(表 1)

4.1 ASCVD

有关 Omega-3 脂肪酸在 ASCVD 防治中的临床价值,人类进行了较长时间的探索。30 多年前,DART 研究发现,近期发生心肌梗死的患者规律摄入深海多脂鱼或鱼油胶囊可降低全因死亡率 29%^[26]。随后 Omega-3 脂肪酸首个大型随机对照研究 GISSI-P 研究显示,Omega-3 脂肪酸(EPA/DHA=1:2)可显著降低近期发生心肌梗死患者的全因死亡、非致死性心肌梗死和非致死性脑卒中的主要复合终点事件风险 15%^[27]。2007 年 JELIS 研究纳入日本 18 645 例年龄为 40~75 岁使用他汀类药物治疗且总胆固醇 ≥ 6.5 mmol/L (251 mg/dl) 的患者,随机给予 1.8 g/d 的 EPA 联合他汀类药物治疗或仅使用他汀类药物治疗,平均随访 4.6 年。结果显示,EPA 治疗组的主要冠脉事件[心脏性猝死、致死性或非致死性心肌梗死、不稳定性心绞痛(UA)、冠脉血运重建]风险显著降低 19% (2.8% vs. 3.5%, HR=0.81, 95% CI:0.69~0.95)^[28]。

然而,随后陆续发布的几项有关 Omega-3 脂肪酸的随机对照研究均未获得阳性结果^[29-31]。2018 年发表的 ASCEND 研究是一项随机、安慰剂对照试验,共纳入英国 15 480 例年龄 ≥ 40 岁且无 CVD 的糖尿病患者,平均随访 7.4 年,结果显示 Omega-3 脂肪酸(460 mg EPA+380 mg DHA)未显著降低严重血管事件[非致死性心肌梗死或脑卒中、短暂性脑缺血发作(TIA)或血管死亡]风险(8.9% vs. 9.2%,

RR=0.97, 95%CI:0.97~1.08)^[32]。2019 年发表的 VITAL 研究是一项随机、安慰剂对照、2×2 析因设计试验,共纳入美国 25 871 例无已知 CVD 或癌症的患者,平均随访 5.3 年。结果显示, Omega-3 脂肪酸(460 mg EPA+ 380 mg DHA)未显著降低主要不良心血管事件(心肌梗死、脑卒中或心血管死亡)风险(3.0% vs. 3.2%, HR=0.92, 95% CI:0.80~1.06)^[33]。诸如此类研究结果使人们对 Omega-3 脂肪酸在 ASCVD 患者中的应用价值产生质疑。同年, REDUCE-IT 研究发布,其结果显示较好的心血管获益, Omega-3 脂肪酸在 CVD 中的应用再次引起关注。REDUCE-IT 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,共纳入 8 179 例合

并 CVD 或 2 型糖尿病 + ≥ 1 种心血管危险因素的患者,其临床背景是,在他汀类药物治疗下 TG 水平仍旧升高,分别给予 IPE (4 g/d)或安慰剂(矿物油)治疗,中位随访 4.9 年。结果显示, IPE 显著降低主要终点(心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、冠脉血运重建或 UA 的复合事件)风险 25% (17.2% vs. 22.0%, HR=0.75, 95% CI: 0.68~0.83),同时还分别降低了心血管死亡(4.3% vs. 5.2%, HR=0.80, 95% CI:0.66~0.98)、致死性或非致死性心肌梗死(6.1% vs. 8.7%, HR=0.69, 95% CI:0.58~0.81)以及致死性或非致死性脑卒中(2.4% vs. 3.3%, HR=0.72, 95% CI:0.55~0.93)发生率,而未见全因死亡风险下降^[34]。

表 1 Omega-3 脂肪酸防治动脉粥样硬化性心血管疾病研究一览

研究名称/年份	区域	研究对象	背景治疗	试验组	对照组	随访时间(年)	主要终点结果
GISSI-P/ 1999 ^[27]	意大利	3 个月内发生心肌梗死的患者 (n=11 324); 100% 二级预防人群	鱼类(≥ 1 份/周):87.6% 降胆固醇药物:45.5% 降压或抗血小板药物: 38.5%~82.8% 血运重建:24.0%	EPA+DHA 1.0 g/d	无干预	3.5	主要终点事件风险降低 15% 死亡风险降低 20% 心血管死亡风险降低 30%
JELIS/2007 ^[28]	日本	总胆固醇≥ 6.5 mmol/L (251 mg/dl) 的患者 (n=18 645); 80.3% 一级预防人群, 19.7% 二级预防人群	他汀类药物: 100% 降压或抗血小板药物: ≤ 30% 血运重建: 5%	EPA 1.8 g/d	无干预	4.6	一级预防人群: 主要冠状动脉事件和冠状动脉死亡/心肌梗死风险未降低 二级预防人群: 主要冠状动脉事件风险降低 19%, 不稳定性心绞痛风险降低 28%, 冠状动脉死亡/心肌梗死风险未降低
ASCEND/ 2018 ^[32]	英国	无动脉粥样硬化性心血管疾病的糖尿病患者 (n=15 480); 100% 一级预防人群	他汀类药物: 约 75% 抗血小板药物: 约 36%	EPA+DHA 1.0 g/d	橄榄油	7.4	严重血管事件风险未降低 血管死亡风险降低 19%
VITAL/2019 ^[33]	美国	无心血管疾病和癌症的男性 (≥ 50 岁) 或女性 (≥ 55 岁) (n=25 871); 100% 一级预防人群	鱼类(≥ 1.5 份/周):47.0% 降胆固醇药物:37.5% 降压或抗血小板药物: 约 45.0%~50.0%	EPA+DHA 1.0 g/d	安慰剂 (成分不明)	5.3	主要不良心血管事件风险未降低 心肌梗死风险降低 28%
REDUCE-IT/ 2019 ^[34]	国际	心血管疾病或伴心血管危险因素的 2 型糖尿病患者, 且他汀类药物治疗后空腹甘油三酯为 1.5~5.6 mmol/L (135~500 mg/dl) 且 LDL-C 为 1.1~2.6 mmol/L (41~100 mg/dl) (n=8 179); 29.3% 一级预防人群, 70.7% 二级预防人群	他汀类药物: >99.0% 降压或抗血小板药物: >80.0%	IPE 4.0 g/d	矿物油	4.9	一级预防人群: 主要终点事件风险降低 12%, 关键次要终点事件* 风险降低 19% 二级预防人群: 主要终点事件风险降低 27%, 关键次要终点事件风险降低 28%
STRENGTH/ 2020 ^[35]	国际	他汀类药物治疗的心血管高危患者, 且伴高甘油三酯血症和低 HDL-C (n=13 078); 44.1% 一级预防人群, 55.9% 二级预防人群	他汀类药物: 100% 降压或抗血小板药物: >70.0%	Omega-3 羧酸 4.0 g/d	玉米油	3.5	一级预防人群: 主要终点事件风险无获益 二级预防人群: 主要终点事件风险无获益, 冠状动脉事件 [△] 风险降低 15%
OMEMI/ 2021 ^[36]	挪威	70~82 岁、近期(2~8 周)发生急性心肌梗死的患者 (n=1 027); 100% 二级预防人群	他汀类药物: 约 96.0% 降压或抗血小板药物: >80.0%	EPA+DHA 1.8 g/d	玉米油	2.0	全因死亡风险未降低

注: EPA: 二十碳五烯酸; DHA: 二十二碳六烯酸; IPE: 二十碳五烯酸乙酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。*: 心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性脑卒中; [△]: 心脏性猝死、非致死性心肌梗死、紧急/择期冠状动脉血运重建或因不稳定性心绞痛住院

令人不解的是, 继 REDUCE-IT 研究后发表的 STRENGTH 和 OMEMI 研究则再次呈现心血管效应

的阴性结果。STRENGTH 是一项多中心、双盲、安慰剂对照的随机临床试验, 纳入 22 个国家的 13 078

例合并高 TG 血症 (HTG) 和低 HDL-C 水平的心血管高危患者, 随机分为 Omega-3 脂肪酸组 (Omega-3 羧酸) 或安慰剂组 (玉米油), 中位随访 3.5 年, 在中期分析证明无效后提前终止, 即两组主要不良心血管事件 (心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、冠脉血运重建或因 UA 住院) 差异无统计学意义 (12.0% vs. 12.2%, HR=0.99, 95% CI: 0.90~1.09)^[35]。OMEMI 研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验, 纳入挪威 1 027 例近期发生急性心肌梗死的高龄患者, 随访 2 年。结果显示, Omega-3 脂肪酸 (930 mg EPA+ 660 mg DHA) 未降低主要终点 [非致死性急性心肌梗死、非计划血运重建、脑卒中、全因死亡或因心力衰竭 (心衰) 住院] 风险 (21.4% vs. 20.0%, HR=1.07, 95% CI: 0.82~1.40)^[36]。

由此可见, 早期研究显示 Omega-3 脂肪酸具有心血管获益, 而随后多项随机对照研究得到阴性结果, 引发了人类对 Omega-3 脂肪酸治疗 CVD 是否能够获益产生疑惑。尽管原因不明, 但有学者推测可能因近十年鱼类摄入和优化的心血管治疗 (如他汀类药物、降压或抗血小板药物、血运重建) 比例远高于早期, 良好的治疗可能削弱了 Omega-3 脂肪酸的心血管获益^[37]。

值得指出的是, 时隔 12 年的 REDUCE-IT 研究再次证实 Omega-3 脂肪酸可以降低高危人群的主要不良心血管事件风险, 引起了人们对不同研究结果的广泛而深入的讨论。首先关注的是试验研究中 Omega-3 脂肪酸之不同成分的争议, 最新荟萃分析显示, EPA 单药较 EPA+DHA 能更显著降低心血管风险^[38]。根据 EPA 与 DHA 的作用机制推测, 血清 EPA 水平可能是 IPE 临床获益的关键。在 JELIS 研究和 REDUCE-IT 研究中, 血清 EPA 水平与心血管风险呈负相关, 且存在剂量反应关系。另外, REDUCE-IT 研究进一步分析显示, IPE 组观察到的相对风险降低大部分来自 EPA 浓度变化, 而非脂质生物标志物^[39-40]。STRENGTH 研究中 EPA 水平则远低于 REDUCE-IT 和 JELIS 研究 (89.6 $\mu\text{g/ml}$ vs. 135.2 $\mu\text{g/ml}$ vs. 170.0 $\mu\text{g/ml}$)^[41]。提示血清 EPA 水平可能需要达到一定阈值, 因此可能需要使用含 EPA 较高剂量的 Omega-3 脂肪酸。事实上, 荟萃分析已经提示, Omega-3 脂肪酸降低事件风险的作用会随剂量加大有所增加^[42], 与低剂量 ($\leq 1 \text{ g/d}$) EPA 相比, 高剂量 ($>1 \text{ g/d}$) EPA 可更显著降低心血管事件风险^[43]。然而, STRENGTH 研究二次分析显示, EPA 达到最

高三分位数水平也未能影响心血管风险, 似乎不支持此种推测。但需要注意的是, EPA 最高组的 DHA 水平也高, 而 DHA 的升高可能会减少 EPA 的一部分保护作用^[40]。这在最近 INSPIRE 研究中得到证实, 当 EPA 联合 DHA 时, 较高的 DHA 水平会削弱 EPA 的心血管获益^[44], 此为 STRENGTH 研究未见心血管获益的原因之一。

关于 REDUCE-IT 研究中矿物油为对照组的现有质疑, 新近在《循环》杂志上发表的 REDUCE-IT 研究生物标志物亚组数据表明, 到 12 个月时, 与基线水平相比, 矿物油组中同型半胱氨酸、脂蛋白 (a)、氧化型 LDL-C (Ox-LDL-C)、白细胞介素 -6 (IL-6)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、hs-CRP、白细胞介素 -1 β (IL-1 β) 水平分别升高了 1.5%、2.2%、10.9%、16.2%、18.5%、21.9% 和 28.9%, 且随访 24 个月时各种生物标志物的变化类似; 而在纯鱼油制剂组, 不论是随访 12 个月还是 24 个月时, 上述各种生物标志物水平均无显著变化。研究认为, 这些新发现对于解释 REDUCE-IT 研究观察到的临床事件总风险降低的影响尚不确定^[45]。但至少提示 REDUCE-IT 研究中矿物油作为对照组可能存在科学意义上的考虑不足或用作安慰剂的矿物油通过增加动脉粥样硬化脂质 (如载脂蛋白 B、LDL-C) 和 hs-CRP, 或减少他汀类药物的吸收, 可能对对照组的心血管风险产生负面影响^[22,46-47]。此外, Doi 等^[48]回顾哥本哈根 106 088 例人群临床资料对 REDUCE-IT 研究进行模拟实验, 在校正了 TG、LDL-C、hs-CRP 之后, 矿物油会增加 7% 的 ASCVD 风险。然而, FDA 内分泌和代谢药物咨询委员会在对 IPE 的审查中得出结论, 安慰剂组 LDL-C 和 hs-CRP 的变化对达到主要终点的影响甚微, 不可能改变研究总体结果^[49]。也有学者进行回顾性分析认为, 矿物油似乎不会影响药物吸收或疗效或相关的临床结果。因此, 临床研究中使用一定量的矿物油作为安慰剂时, 可能对研究结论产生的影响相对有限^[50]。同时, 近期研究表明, 矿物油和非矿物油安慰剂组之间的中间终点——冠脉斑块体积进展没有显著差异^[51]。此外, 在未使用矿物油的研究中 (如 CHERRY 和 JELIS), 使用高度纯化的 EPA 仍观察到斑块和 CVD 事件的显著改善^[28, 52]。事实上, 也有观点认为 STRENGTH 研究和 OMEMI 研究中使用的玉米油安慰剂可能具有获益, 因为研究表明与特级初榨橄榄油相比, 玉米油使致动脉粥样硬化的脂蛋白颗粒减少^[53-54], 然而在所有结果为阴性的 EPA+DHA 的研究中, 玉米

油并非普遍用作安慰剂。因此,综合现有观察,因安慰剂选择的不同带来 Omega-3 脂肪酸大型随机对照研究结果之差异的可能性相对较小^[47]。但正如《循环》杂志编辑部针对 REDUCE-IT 研究血标志物的亚组研究发表的述评指出那样,关于 Omega-3 脂肪酸的心血管获益,可能需要一个新的随机对照研究进一步夯实^[55]。

专家意见 2

Omega-3 脂肪酸中 EPA 的纯度、含量和治疗对象血 EPA 的水平等因素可能是 Omega-3 脂肪酸在不同随机对照研究中心血管风险获益差别的主要原因,对照组不同安慰剂(玉米油或矿物油)带来的影响尚需进一步研究。

4.2 心力衰竭

有研究提示, Omega-3 脂肪酸在防治心衰方面可能具有获益。既往大型随机对照研究 GISSI-HF 研究显示, Omega-3 脂肪酸在 3.9 年内使全因死亡风险降低 9% ($P=0.041$), 全因死亡或心血管住院风险降低 8% ($P=0.009$)^[56]。基于 GISSI-HF 研究, 2017 年美国心脏协会(AHA)在关于 Omega-3 脂肪酸预防临床 CVD 的科学声明中推荐, Omega-3 脂肪酸用于心衰患者二级预防的治疗是合理的(II a, B)^[37]。2019 年 MESA 队列研究发现了血浆 EPA 丰度(EPA 的百分比)与心衰的发生呈负相关,建立了用患者血浆 EPA 丰度预测心衰发生的模型。该研究纳入 6 562 名参与者,在中位随访 13 年期间共发生 292 例心衰事件,未发生心衰和发生心衰人群血浆中 EPA 丰度分别为 0.76% 和 0.69% ($P=0.005$)^[57]。最新发表的 VITAL 研究事后分析 VITAL-HF 研究结果显示,在合并糖尿病的患者中, Omega-3 脂肪酸使首次和再次心衰住院风险分别显著降低 31% 和 47%^[58]。最近一项纳入 12 项随机对照研究、包含 81 364 例研究对象的荟萃分析显示, Omega-3 脂肪酸未显著降低首次心衰住院率和心血管死亡风险,但心衰住院风险降低 9% ($P=0.01$)^[59]。2022 AHA/美国心脏病学会(ACC)/美国心衰学会(HFSA)心衰指南推荐 Omega-3 脂肪酸用于 NYHA 心功能 II ~ IV 级的心衰患者以降低心血管住院和死亡风险(II b, B),这是 Omega-3 脂肪酸首次从心衰治疗角度获得指南推荐^[60]。

4.3 心律失常

既往随机对照研究结果不支持 Omega-3 脂肪酸降低心房颤动(房颤)患者的房颤复发风险^[61-64],

也不支持降低心胸外科手术术后房颤发生风险^[65-69]。最近发布的 VITAL Rhythm 研究显示,对于既往无 CVD、癌症或房颤人群,给予 Omega-3 脂肪酸治疗的房颤发生率与安慰剂差异无统计学意义(3.7% vs. 3.4%, $P=0.19$)^[70]。Omega-3 脂肪酸不仅未能降低房颤风险,甚至可能具有增加房颤风险的作用。最新荟萃分析显示,在评估心血管结局的随机对照研究中, Omega-3 脂肪酸使房颤相对风险增加 25% (发生率为 3.5%)^[71]。

在室性心律失常相关的发病或死亡方面, Omega-3 脂肪酸的研究结果存在矛盾。2005 年发布的一项随机对照研究中,一项显示 Omega-3 脂肪酸不能降低埋藏式心律转复除颤器(ICD)患者的室性心动过速/心室颤动风险,甚至可能增加某些患者心律失常风险^[72];另一项研究则显示, Omega-3 脂肪酸在 ICD 患者中存在获益,尤其对于高风险人群^[73]。SOFA 研究表明, Omega-3 脂肪酸对 ICD 患者室性心律失常无获益^[74]。2017 年一项随机对照研究再次评估了 Omega-3 脂肪酸对 ICD 合并缺血性心肌病患者的室性快速性心律失常(VTE)发作的影响,结果显示 Omega-3 脂肪酸组的平均 VTE 数量显著低于安慰剂组(1.7 vs. 5.6, $P=0.035$)^[75]。

4.4 心肌病

Omega-3 脂肪酸在心肌病患者,尤其是成人中的研究证据较少,尚无大型随机对照研究。现有证据表明, Omega-3 脂肪酸可改善儿童扩张型心肌病患者的心脏功能,如左心室射血分数、左心室舒张末期径等^[76-77],还可改善室性早搏儿童患者的心脏功能,进而预防可逆性心肌病^[78]。另外, Omega-3 脂肪酸可逆转成人心动过速介导的心房心肌病^[79],并对恰加斯心肌病(Chagas 病)成人患者的炎症指标和脂质水平具有有利影响^[80]。

4.5 高血压

早期研究显示,高剂量膳食鱼油(含 15 g 的 Omega-3 脂肪酸)而非植物油,可有效降低轻度高血压患者的血压^[81-82]。随后多项长期队列研究和短期随机对照研究均证实 Omega-3 脂肪酸摄入增加与高血压患者血压降低相关,但在血压正常人群中的证据较弱^[83]。例如,一项纳入 70 项随机对照研究的荟萃分析显示,与安慰剂相比, Omega-3 脂肪酸使血压降低 1.52/0.99 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。其中,在血压正常人群和高血压患者中分别降低 1.25/0.62 mmHg 和 4.51/3.05 mmHg^[84]。近日一项纳入 71 项随机对照研究、共 4 973 例患者的荟萃分

析评价了 Omega-3 脂肪酸剂量与降压疗效的关系,结果显示使血压降低的最佳 Omega-3 脂肪酸剂量为 2 g/d (-2.61/-1.64 mmHg) 至 3 g/d (-2.61/-1.80 mmHg),且在高血压、高脂血症和老年人群中存在更强且近似线性的剂量-反应关系^[85]。

4.6 心脏性猝死

早期数据显示, Omega-3 脂肪酸可使心脏性猝死风险降低 45%~81%^[86],但随后一项纳入 20 项研究共 68 680 例患者的荟萃分析结果认为,补充 Omega-3 脂肪酸不能降低心脏性猝死 (RR=0.91, 95%CI:0.89~0.98) 或猝死 (RR=0.87, 95%CI:0.75~1.01) 风险^[87]。进一步分析发现, Omega-3 脂肪酸对心脏性猝死的获益可能与背景治疗、循环/组织 Omega-3 脂肪酸水平等因素相关。一项纳入 10 项随机对照研究、共 33 429 例 CVD 患者的荟萃分析评价了 Omega-3 脂肪酸对心脏性猝死的作用。结果显示,在接受指南调整治疗的患者中, Omega-3 脂肪酸未降低心脏性猝死风险,而在未接受指南调整治疗的患者中, Omega-3 脂肪酸降低心脏性猝死风险 36%^[88]。一项病例队列研究纳入来自 MERLIN-TIMI 36 研究中非 ST 段抬高型急性冠脉综合征后发生心血管死亡患者 203 例、心肌梗死患者 325 例、室性心动过速患者 271 例和房颤患者 161 例,以无事件者 1 612 例的随机样本作为对照,校正所有传统心血管危险因素后,发现基线血浆长链 Omega-3 脂肪酸水平较高(最高四分位)者的心血管死亡率和心脏性猝死率分别降低 51% 和 63%^[89]。另有两项汇总分析分别纳入 17 项(中位随访 16 年)和 19 项(中位随访 10 年)队列研究,对相关危险因素进行多变量校正后,结果显示,血液中长链 Omega-3 脂肪酸最高五分位者较最低五分位者的心血管死亡风险降低 15%~21% ($P<0.01$)^[90],循环/组织 Omega-3 脂肪酸水平每增加 1 个标准差,致死性冠心病风险降低 9%~10%^[91]。

专家意见 3

目前证据仅支持高纯度和高剂量的 EPA 治疗可能为 ASCVD 患者带来心血管获益,新近指南推荐 Omega-3 脂肪酸用于 NYHA 心功能 II~IV 级的心衰患者以降低心血管住院和死亡风险(II b, B),但 Omega-3 脂肪酸治疗其他 CVD 如心律失常、心肌病、高血压、心脏性猝死等的作用尚需进一步研究。

5 Omega-3 脂肪酸的心血管保护机制

虽然 Omega-3 脂肪酸的心血管获益在临床应用上存在一定争议,但有关 Omega-3 脂肪酸的心血管保护作用的机制研究仍如火如荼。

5.1 降脂作用

Omega-3 脂肪酸减少 ASCVD 事件风险的作用部分来自于 TG 水平的降低^[92]。Omega-3 脂肪酸通过减少 TG 合成、减少 TG 掺入 VLDL、减少 TG 分泌和增强 TG 从 VLDL 颗粒中清除来降低血清 TG 水平^[25]。研究显示, Omega-3 脂肪酸 (4 g/d) 可使 TG 为 2.3~5.6 mmol/L (200~500 mg/dl) 和 ≥ 5.6 mmol/L (500 mg/dl) 的患者的 TG 水平分别降低约 20%~30% 和 $\geq 30%$ ^[93],且不同成分的 Omega-3 脂肪酸产品降低 TG 的疗效基本相似^[25, 94]。Omega-3 脂肪酸降低 TG 过程中减少了 VLDL 的生成,从而降低血浆 TRL-C 水平,减小了动脉粥样硬化形成的概率。因此,现有科学解读认为, REDUCE-IT 研究获益的部分可能来自 TRL-C 水平的改变。

非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) 水平也与心血管风险密切相关,高 TG 血症患者使用 Omega-3 脂肪酸治疗后 non-HDL-C 降低^[92],可能反映出动脉粥样硬化风险的改善,其中 EPA+DHA 的研究显示其能降低 non-HDL-C 5%~7%,而 IPE 治疗研究显示 non-HDL-C 降低 12%~14%^[93]。值得注意的是,有报道提示, EPA+DHA 使 LDL-C 水平增加约 15%~36%,由于研究结果中未见载脂蛋白 B 水平变化,故而推测 LDL-C 的增加可能反映了 LDL 颗粒直径的增加,而非 LDL 颗粒浓度或数量的增加^[93-94]。

此外,在多项临床研究中高剂量 EPA 的心血管获益似乎超过了其降脂带来的预期效果,提示可能存在降脂作用外的心血管保护机制^[92]。

5.2 非降脂作用

除调节血脂外, Omega-3 脂肪酸还可通过调节内皮功能、膜稳定性、炎症和黏附分子、脂质过氧化等作用,减少斑块形成和稳定斑块、降低血小板活化和聚集、调节血压和心率等发挥抗动脉粥样硬化作用^[94-96]。值得注意的是, EPA 和 DHA 具有不同的组织分布,并以不同的方式影响靶器官。EPA 主要作用于血管,而 DHA 在神经组织中含量丰富,对神经元和视网膜膜组织有明显影响。

EPA 具有亲脂性和稳定的伸展构象,可降低膜流动性,保持膜结构稳定和胆固醇分布均匀,并能调节炎症和内皮功能障碍,抑制自由基和脂质氧

化。其抗氧化作用是其他降 TG 药物无法复制的,且作用持久。与他汀类药物联合应用时作用增强,显著抑制了膜胆固醇结晶域形成,从而稳定斑块,在动脉粥样硬化进展中起到直接保护作用^[24, 95-98]。CHERRY 研究显示,在他汀类药物基础上联用 EPA 显著降低冠脉斑块体积并增加斑块稳定性^[52]。EVAPORATE 研究进一步证实,在他汀类药物基础上联用 IPE 可使冠脉低衰减斑块(不稳定斑块)体积缩小 17% ($P=0.0061$)^[99]。

DHA 的作用与 EPA 有所不同, DHA 在细胞膜中经历快速构象变化,不利于细胞膜稳定性的维持,其抗脂质氧化活性也相对有限。此外,其无法减少富含胆固醇的结构域形成,进而抑制细胞外毒性晶体的形成。与氧化 LDL 一样,胆固醇结晶也可激活动脉粥样硬化炎症的活性细胞因子,从而诱导细胞凋亡和坏死,引起斑块不稳定^[24, 94-97]。

有研究显示,与 DHA 的另一区别为 EPA 是 3-系列前列腺素 [B3、D3、E3、I3 和血栓素 A3 (TXA3)] 前体,其被环氧合酶-2 (COX-2) 和 5-脂氧合酶 (5-LOX) 代谢,在内皮生成的血管舒张介质 [前列腺素 I3 (PGI3)] 有强力的舒血管作用,并能降低血小板聚集、降低心肌缺血性损伤、降低动脉硬化和促进血管生成^[21]。同时, EPA 还可代谢为 5-系列白三烯 (B5、C5 和 D6),发挥多种抗炎作用^[21,95]。此外, EPA 与花生四烯酸竞争细胞膜磷脂合成,导致血栓素 A2 的产生减少, TXA3 的产生更多,从而抑制血小板活性^[95],被视为 EPA 心血管获益的重要机制之一。

专家意见 4

现有研究提示, Omega-3 脂肪酸中的 EPA 和 DHA 均具有改善血脂谱的作用,其非调脂作用中的心血管保护机制及 EPA 和 DHA 的差异值得进一步探索。

6 Omega-3 脂肪酸用于 CVD 防治的建议

结合现有证据,高纯度与高剂量 EPA 可显著降低心血管事件风险,而 EPA+DHA 的混合制剂是否带来心血管获益尚不明确。基于 REDUCE-IT 研究, IPE 成为被 FDA、加拿大、欧盟批准用于 CVD 或糖尿病伴其他 ASCVD 危险因素患者心血管风险降低适应证的唯一 Omega-3 脂肪酸^[22]。虽然 EPA+DHA 制剂也曾获批欧盟心血管风险降低适应证,但经过审查后,欧盟确认 EPA+DHA 制剂 1 g/d

对于心血管疾病患者二级预防无效,在心肌梗死后二级预防中不存在有利的获益风险平衡,最终于 2019 年决定撤回 EPA+DHA 制剂的降低心血管风险的适应证^[100]。因此, EPA+DHA 混合制剂在国外指南与共识中目前只有降低严重 HTG 适应证,而无心血管风险降低适应证。

综合上述指南的推荐,大剂量 IPE 可为 ASCVD 患者及合并其他心血管危险因素(如糖尿病)的 ASCVD 高危的 TG 升高患者带来心血管获益。因此,高度纯化的 EPA (IPE) 主要适用于心血管高危/极高危患者的 ASCVD 一级和二级预防。另外,2022 年美国糖尿病协会 (ADA) 糖尿病指南强调,其他 Omega-3 脂肪酸缺乏数据, REDUCE-IT 研究结果不应外推至其他产品^[101]。国内外专家共识也推荐大剂量 IPE 用于 ASCVD 高危/极高危的高 TG 患者^[102-106],2020 中国冠脉旁路移植术后二级预防专家共识还推荐用于接受血运重建的患者,并特别指出 EPA 而非 EPA+DHA 混合制剂可进一步减少心血管事件^[107]。

专家意见 5

ASCVD 高危/极高危患者,在接受严格生活方式干预及他汀类药物治疗基础上,如 TG 仍大于 1.5 mmol/L (135 mg/dl),建议使用大剂量 IPE (4 g/d) 进一步降低心血管风险。

从目前有限的证据来看, Omega-3 脂肪酸轻度降低心衰患者住院和全因死亡风险,对心律失常患者的获益不一致,对心肌病患者可能有益,对高血压患者具有轻微降低血压作用。虽然 2017 AHA 关于 Omega-3 脂肪酸预防临床 CVD 的科学声明基于 GISSI-HF 研究推荐 Omega-3 脂肪酸用于心衰患者二级预防的治疗是合理的 (IIa, B)^[37],最新 2022 AHA/ACC/HFSA 心衰指南也推荐 Omega-3 脂肪酸用于 NYHA 心功能 II~IV 级的心衰患者以降低心血管住院和死亡风险 (IIb, B),这是 Omega-3 脂肪酸首次从心衰治疗角度获得指南推荐^[60],但 Omega-3 脂肪酸在心律失常、心肌病、高血压、心脏性猝死等方面的循证证据尚不充分或仅有轻度获益,不足以支持相关指南作出推荐,因此, Omega-3 脂肪酸在这些疾病领域的作用有待进一步观察。本专家共识特汇总新近发表的国内外指南和(或)共识,关于 Omega-3 脂肪酸用于 CVD 治疗的推荐信息见表 2。

表 2 国内外主要指南或共识关于 Omega-3 脂肪酸用于心血管疾病治疗的推荐

指南或共识	心血管疾病	内容
2022 美国糖尿病协会糖尿病指南 ^[101]	ASCVD	在患有 ASCVD 或合并其他心血管危险因素且接受了他汀类药物治疗后 LDL-C 已经控制但 TG 升高 1.5~5.6 mmol/L (135~500 mg/dl) 的患者, 可考虑增加使用 IPE 以降低心血管风险(A)
2021 美国心脏协会 / 美国卒中协会卒中与 TIA 患者卒中预防指南 ^[102]	ASCVD	对于缺血性脑卒中和 TIA 患者, 如空腹 TG 1.5~5.6 mmol/L (135~500 mg/dl), LDL-C 1.0~2.6 mmol/L (41~100 mg/dl), 已经使用了中高强度他汀类药物, 且 HbA _{1c} <10%, 无胰腺炎、心房颤动和严重心力衰竭者, IPE (2 g, 每日 2 次) 可降低卒中复发风险 (II a, B)
2020 中国心血管疾病一级预防指南 ^[103]	ASCVD	ASCVD 高危人群接受中等剂量他汀类药物治疗后如 TG>2.3 mmol/L (200 mg/dl), 应考虑给予大剂量 IPE (2 g, 每日 2 次) 进一步降低 ASCVD 风险(II a, B)
2019 欧洲心脏病学会 / 欧洲动脉粥样硬化学会血脂异常管理指南 ^[104]	ASCVD	在接受他汀类药物治疗后 TG 仍为 1.5~5.6 mmol/L (135~500 mg/dl) 的高危 / 极高危患者中, 应考虑 Omega-3 不饱和脂肪酸(IPE 2 g, 每日 2 次) 与他汀类药物联合使用(II a, B)
2022 美国心脏协会 / 美国心脏学会 / 美国心力衰竭学会心力衰竭管理指南 ^[60]	心力衰竭	在指南指导药物治疗基础上, Omega-3 脂肪酸作为附加治疗用于降低心力衰竭患者 (NYHA 心功能 II ~ IV 级) 的死亡风险和心血管住院风险(II b, B)
2021 美国心脏病学会专家共识决策路径: 降低持续性 HTG 患者 ASCVD 风险的管理 ^[23]	ASCVD	在本文发表时, FDA 批准的唯一一种基于 TG 风险的非他汀类药物疗法是 IPE
2021 糖尿病合并心血管疾病诊治专家共识 ^[105]	ASCVD	心血管疾病高危 / 极高危患者, 在接受严格生活方式干预及他汀类药物基础上, 如果 TG>2.3 mmol/L (200 mg/dl), 倾向于使用大剂量 IPE (2 g, 每日 2 次) 进一步降低心血管疾病风险
2021 中国高血压患者血压血脂综合管理的专家共识 ^[106]	ASCVD	大剂量 IPE (2 g, 每日 2 次) 治疗后, TG 水平及心血管事件发生率可有一定程度的降低
2020 中国冠状动脉旁路移植术后二级预防专家共识 ^[107]	ASCVD	对于合并 HTG 的患者, 可以考虑补充高纯度 EPA 进行二级预防以进一步减少心血管事件, 而非混合了 DHA 的 Omega-3 多不饱和脂肪酸
2017 美国心脏协会关于 Omega-3 脂肪酸预防临床心血管疾病的科学声明 ^[27]	心力衰竭	基于 GISSI-HF 研究推荐 Omega-3 脂肪酸用于心力衰竭患者二级预防的治疗是合理的 (II a, B)

注: ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; TG: 甘油三酯; IPE: 二十碳五烯酸乙酯; EPA: 二十碳五烯酸; TIA: 短暂性脑缺血发作; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; HTG: 高甘油三酯血症; DHA: 二十二碳六烯酸

7 Omega-3 脂肪酸用于 HTG 治疗的建议

毋庸置疑, Omega-3 脂肪酸可显著降低血 TG 水平, 进而影响 TRL-C 的血液含量。1997 年发表的一项研究纳入 42 例 TG 水平为 5.6~22.6 mmol/L (500~2 000 mg/dl) 的患者, 给予 Omega-3 脂肪酸 (EPA+DHA) 4 g/d 或安慰剂治疗 4 个月, 结果显示, 与基线相比, Omega-3 脂肪酸使 TG 降低 45% ($P<0.01$), 安慰剂则无影响^[108]。2011 年发表的 MARINE 研究纳入 229 例 TG \geq 5.6 mmol/L (500 mg/dl) 但 <22.6 mmol/L (2 000 mg/dl) 的患者, 随机给予 IPE 4 g/d、2 g/d 或安慰剂治疗三个月, 结果显示, 与安慰剂相比, IPE 4 g/d 和 2 g/d 分别使 TG 水平降低 33.1% 和 19.7% (P 均 <0.01)^[109]。基于上述研究, FDA 分别于 2004 年和 2012 年批准 EPA+DHA 制剂和 IPE 用于严重 HTG [TG \geq 5.6 mmol/L (500 mg/dl)] 成人患者降低 TG 水平的适应证^[110]。同时 Omega-3 脂肪酸也受到国内外指南和 (或) 共识的推荐。国内外指南推荐在排除其他原因并经他汀类药物等药物治疗后, TG 仍 \geq 5.6 mmol/L (500 mg/dl) 甚至 11.3 mmol/L (1 000 mg/dl) 的严重 HTG 患者加用 Omega-3 脂肪酸 (IPE 或 EPA+DHA 制剂) 降低 TG 水平^[2, 23, 93, 111-115]。由于

严重 HTG 是急性胰腺炎公认的病因之一, 因此部分指南同时推荐 Omega-3 脂肪酸用于严重 HTG 患者以预防急性胰腺炎, 但其对胰腺炎急性期的影响尚不明确^[116]。值得注意的是, 2019 年 AHA 科学建议指出: 含 DHA 的 Omega-3 脂肪酸制剂会升高 LDL-C 水平^[93]。

2012 年发表的 ANCHOR 研究纳入 702 例他汀类药物治疗后 HTG [2.3 mmol/L (200 mg/dl) \leq TG < 5.6 mmol/L (500 mg/dl)] 的患者, 随机给予 IPE 4 g/d、2 g/d 或安慰剂治疗三个月, 结果显示, 与安慰剂相比, IPE 4 g/d 和 2 g/d 分别使 TG 水平降低 21.5% 和 10.1% (P 均 <0.01)^[117]。由此可见, 在严重 HTG 患者中 Omega-3 脂肪酸治疗 TG 降幅明显大于轻中度 HTG 患者。HTG 患者常伴有 ASCVD 风险, Omega-3 脂肪酸使用中更应当关注心血管风险改善情况, 根据 ASCVD 防治建议进行合理使用。

专家意见 6

Omega-3 脂肪酸 EPA 和 (或) DHA 制剂均具有肯定的降低 TG 及 TRL-C 作用, 并呈剂量依赖性。

8 Omega-3 脂肪酸治疗中的不良反应

Omega-3 脂肪酸通常具有良好的安全性和耐受性, 在临床研究中表现出相对较少而轻微的不良反应, 因不良反应停药的患者不足 5%。Omega-3 脂肪酸最常见的不良反应为轻微消化道不良反应(鱼腥味、嗝气、腹泻和恶心), 但如随餐服用可减少, 并可改善 Omega-3 脂肪酸的吸收^[93, 104]。需要注意的是, Omega-3 脂肪酸可能增加房颤发生风险。虽然既往多项随机对照研究结果提示 Omega-3 脂肪酸在房颤患者中对房颤复发或卒中风险无影响^[62, 67-68], 但在评估心血管结局的研究(如 REDUCE-IT)中发现增加房颤风险^[34], 2017 AHA 关于 Omega-3 脂肪酸预防临床 CVD 的科学声明不推荐 Omega-3 脂肪酸用于房颤患者(III, A)^[37]。因此, 在临床诊疗中应注意对房颤患者的评估使用。另外, Omega-3 脂肪酸还具有抗血小板作用, 且在 JELIS 研究中观察到总出血事件发生率轻度增加(1.1% vs. 0.6%, $P=0.0006$), 在 REDUCE-IT 研究中也观察到出血风险增加趋势(2.7% vs. 2.1%, $P=0.06$), 但在两研究中均未增加出血性脑卒中或致死性出血。因此, Omega-3 脂肪酸与抗凝剂或抗血小板药物同时使用时需定期监测出血风险^[93]。

9 Omega-3 脂肪酸临床应用未来展望

有关 Omega-3 脂肪酸对于心血管事件的影响, 仅发现 EPA 可带来心血管获益, 其作用机制包括降低 TG 水平及其可能存在的多效性。其获益除与 EPA 剂量相关外, 还可能与血清 EPA 水平高低相关。有亚组和(或)事后分析发现, Omega-3 脂肪酸仅对血 EPA 水平低的人群有益, 但尚无 EPA 与 EPA+DHA 的头对头比较研究, 也无 DHA 单独成分的处方制剂获准上市。因此, DHA 与 EPA 对心血管系统及心血管事件的影响有待进一步研究, 以明确 Omega-3 脂肪酸的获益人群、最佳成分和剂量。同时, 由于既往研究设计(包括 Omega-3 脂肪酸的组成、来源和剂量, 研究所选择的安慰剂及风险人群的特征等)和最后结果存在高度的临床异质性, 而在处理这些异质性方面又尚存分歧^[22, 37], 部分研究存在效能不足情况。再则, 关于 REDUCE-IT 研究中矿物油作为对照组可能对血生物标志物产生的负面影响, 期待未来研究设计应尽量达到规范统一。此外, 尽管 Omega-3 脂肪酸通常耐受性良好, 但安全性信息主要来自短期随机临床试验, 且不同产品的消化道不良反应发生率可能不同, 需要长期监测研究。最后, IPE 在 LDL-C 水平达到严格控制或更

低的 LDL-C 水平(≤ 40 mg/dl)的人群是否还能获益及 Omega-3 脂肪酸在其他 CVD 包括心衰、心肌病、房颤中的应用价值也需进一步明确^[22, 93]。

专家组成员(按姓氏笔画排序):王敬萍(山西省心血管病医院), 王增武(中国医学科学院阜外医院), 叶平(中国人民解放军总医院), 史旭波(首都医科大学附属北京同仁医院), 白明(兰州大学第一医院), 丛洪良(天津市胸科医院), 毋义明(中国人民解放军总医院), 巩秋红(中国医学科学院阜外医院), 朱大龙(南京鼓楼医院), 朱建华(浙江大学医学院附属第一医院), 刘学波(上海市同济医院), 刘静(首都医科大学附属北京安贞医院), 孙艺红(中日友好医院), 严晓伟(北京协和医院), 李小英(复旦大学附属中山医院), 李牧蔚(阜外华中心血管病医院), 李建平(北京大学第一医院), 李建军(中国医学科学院阜外医院), 李勇(复旦大学附属华山医院), 李悦(哈尔滨医科大学附属第一医院), 李静(中国医学科学院阜外医院), 杨清(天津医科大学总医院), 杨毅宁(新疆维吾尔自治区人民医院), 吴娜琼(中国医学科学院阜外医院), 佟倩(吉林大学第一医院), 汪芳(北京医院 国家老年医学中心), 张瑞岩(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 张澄(山东大学齐鲁医院), 陆国平(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 陈红(北京大学人民医院), 陈楨玥(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 陈燕燕(中国医学科学院阜外医院), 周胜华(中南大学湘雅二医院), 周洲(中国医学科学院阜外医院), 周晓阳(武汉大学人民医院), 周智广(中南大学湘雅二医院), 赵水平(中南大学湘雅二医院), 赵冬(首都医科大学附属北京安贞医院), 赵家军(山东省立医院), 祝焯(四川大学华西医院), 贺永明(苏州大学附属第一医院), 袁玉峰(武汉大学中南医院), 袁祖贻(西安交通大学第一附属医院), 夏维波(北京协和医院), 钱杰(中国医学科学院阜外医院), 徐标(南京鼓楼医院), 翁建平(中国科学技术大学), 郭立新(北京医院 国家老年医学中心), 郭远林(中国医学科学院阜外医院), 唐熠达(北京大学第三医院), 梁春(第二军医大学附属长征医院), 彭道泉(中南大学湘雅二医院), 董吁钢(中山大学附属第一医院), 程翔(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 曾春雨(陆军特色医学中心), 谢良地(福建医科大学附属第一医院), 窦克非(中国医学科学院阜外医院), 潘宏伟(湖南省人民医院)

利益冲突:本专家共识中的所有阐述仅代表专家意见, 无任何利益冲突

参考文献

- [1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76 (25): 2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001
- [3] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.

- [4] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670-1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- [5] Zambon A. Residual cardiovascular risk in secondary prevention[J]. *Intern Emerg Med*, 2011, 6 Suppl 1: 61-68. DOI: 10.1007/s11739-011-0689-1.
- [6] Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, et al. The evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 88. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00088.
- [7] 李建军. 全面强化血脂管理可进一步减少心血管剩余风险 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 24(7): 673-674. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.07.001.
- [8] 赵冬. 心血管疾病危险因素的研究: 过去、现在和未来 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.01.001.
- [9] 李建军. 血脂异常与动脉粥样硬化关系的现代观念 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(3): 212-214. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.03.002.
- [10] 中华医学会心血管病学分会预防学组. 动脉粥样硬化患者甘油三酯升高的管理中国专家共识 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(5): 709-713.
- [11] Opoku S, Gan Y, Fu W, et al. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and Prevention Project (CNSSPP) [J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1): 1500. DOI: 10.1186/s12889-019-7827-5.
- [12] Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4791-4806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab551.
- [13] Wilson PWF, Jacobson TA, Martin SS, et al. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group[J]. *J Clin Lipidol*, 2021, 15(5): 629-648. DOI: 10.1016/j.jacl.2021.09.046.
- [14] Varbo AM, Benn A, Tybjaerg-Hansen AB, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 427-436. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1026.
- [15] Duran EK, Aday AW, Cook NR, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(17): 2122-2135. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.059.
- [16] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1563-1574. DOI: 10.1056/NEJMoa1001282.
- [17] Zeng RX, Li S, Zhang MZ, et al. Remnant cholesterol predicts periprocedural myocardial injury following percutaneous coronary intervention in poorly controlled type 2 diabetes[J]. *J Cardiol*, 2017, 70(2): 113-120. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.12.010.
- [18] Cao YX, Zhang HW, Jin JL, et al. The longitudinal association of remnant cholesterol with cardiovascular outcomes in patients with diabetes and pre-diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 104. DOI: 10.1186/s12933-020-01076-7.
- [19] Cao YX, Zhang HW, Jin JL, et al. Prognostic utility of triglyceride-rich lipoprotein-related markers in patients with coronary artery disease[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(9): 1254-1262. DOI: 10.1194/jlr.RA120000746.
- [20] Liu HH, Li S, Cao YX, et al. Association of triglyceride-rich lipoprotein-cholesterol with recurrent cardiovascular events in statin-treated patients according to different inflammatory status[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 330: 29-35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.907.
- [21] Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: dietary sources, metabolism, and significance - a review[J]. *Life Sci*, 2018, 203: 255-267. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.04.049.
- [22] Barry AR, Dixon DL. Omega-3 fatty acids for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(12): 1056-1065. DOI: 10.1002/phar.2615.
- [23] Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(9): 960-993. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.011.
- [24] Preston Mason R. New insights into mechanisms of action for omega-3 fatty acids in atherothrombotic cardiovascular disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(1): 2. DOI: 10.1007/s11883-019-0762-1.
- [25] Backes J, Anzalone D, Hilleman D, et al. The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 118. DOI: 10.1186/s12944-016-0286-4.
- [26] Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART) [J]. *Lancet*, 1989, 2(8666): 757-761. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)90828-3.
- [27] GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial[J]. *Lancet*, 1999, 354(9177): 447-455.
- [28] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis[J]. *Lancet*, 2007, 369(9567): 1090-1098. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3.
- [29] Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2010, 122(21): 2152-2159. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948562.
- [30] ORIGIN Trial Investigators. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(4): 309-318. DOI: 10.1056/NEJMoa1203859.
- [31] Risk and Prevention Study Collaborative Group. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(19): 1800-1808. DOI: 10.1056/NEJMoa1205409.
- [32] ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid

- supplements in diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1540-1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989.
- [33] Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 23-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403.
- [34] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.
- [35] Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(22): 2268-2280. DOI: 10.1001/jama.2020.22258.
- [36] Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2021, 143(6): 528-539. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209.
- [37] Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(15): e867-e884. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000482.
- [38] Khan SU, Lone AN, Khan MS, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 38: 100997. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100997.
- [39] Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, et al. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(2): 99-107. DOI: 10.5551/jat.5876.
- [40] Bhatt DL, Miller M, Steg G, et al. EPA levels and cardiovascular outcomes in the reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial[EB/OL]. (2020-03-28) [2022-05-18]. <https://www.acc.org/-/media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2020/03/24/ACC20/30Mar-Mon/1145amET-REDUCE-IT-Eicosapentaenoic-Acid-Levels-acc-2020.pdf>.
- [41] Nissen SE, Lincoff AM, Wolski K, et al. Association between achieved ω -3 fatty acid levels and major adverse cardiovascular outcomes in patients with high cardiovascular risk: a secondary analysis of the STRENGTH Trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(8): 1-8. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.1157.
- [42] Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3): CD003177. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub5.
- [43] Lombardi M, Chiabrando JG, Vescovo GM, et al. Impact of different doses of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a pairwise and network meta-analysis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(9): 45. DOI: 10.1007/s11883-020-00865-5.
- [44] Viet Le. Higher DHA levels adjusted for EPA increase risk of MACE[EB/OL]. (2021-05-27) [2022-05-18]. <https://pace-cme.org/2021/05/27/higher-dha-levels-adjusted-for-epa-increase-risk-of-mace/>.
- [45] Ridker Paul M, Rifai Nader, MacFadyen Jean, et al. Effects of randomized treatment with icosapent ethyl and a mineral oil comparator on interleukin-1 β , interleukin-6, C-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, lipoprotein(a), and lipoprotein-associated phospholipase A2: a REDUCE-IT Biomarker Substudy[J]. *Circulation*, 2022, 146(5): 372-379. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410.
- [46] Sharma G, Martin SS, Blumenthal RS. Effects of omega-3 fatty acids on major adverse cardiovascular events: what matters most: the drug, the dose, or the placebo?[J]. *JAMA*, 2020, 324(22): 2262-2264. DOI: 10.1001/jama.2020.22387.
- [47] Iqbal T, Miller M. A fishy topic: VITAL, REDUCE-IT, STRENGTH, and beyond: putting omega-3 fatty acids into practice in 2021[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(8): 111. DOI: 10.1007/s11886-021-01527-x.
- [48] Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4807-4817. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab555.
- [49] Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee meeting announcement [EB/OL]. (2019-11-14) [2022-05-18]. <https://www.fda.gov/advisory-committees/november-14-2019-meeting-endocrinologic-and-metabolic-drugs-advisory-committee-meeting-announcement>.
- [50] Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, et al. Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2020, 22(Suppl J): J34-J48. DOI: 10.1093/eurheartj/suaa117.
- [51] Lakshmanan S, Shekar C, Kinninger A, et al. Comparison of mineral oil and non-mineral oil placebo on coronary plaque progression by coronary computed tomography angiography[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(3): 479-482. DOI: 10.1093/cvr/cvz329.
- [52] Watanabe T, Ando K, Daidoji H, et al. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins[J]. *J Cardiol*, 2017, 70(6): 537-544. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.07.007.
- [53] Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, et al. Corn oil improves the plasma lipoprotein lipid profile compared with extra-virgin olive oil consumption in men and women with elevated cholesterol: results from a randomized controlled feeding trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(1): 49-57. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.10.006.
- [54] Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, et al. Corn oil intake favorably impacts lipoprotein cholesterol, apolipoprotein and lipoprotein particle levels compared with extra-virgin olive oil[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(1): 33-38. DOI: 10.1038/ejen.2016.169.
- [55] Harrington RA. Trials and tribulations of randomized clinical trials[J]. *Circulation*, 2022, 146(5): 380-382. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060649.
- [56] Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9645): 1223-1230. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
- [57] Block RC, Liu L, Herrington DM, et al. Predicting risk for incident heart failure with omega-3 fatty acids: from MESA[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(8): 651-661. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.03.008.
- [58] Djoussé L, Cook NR, Kim E, et al. Diabetes mellitus, race, and effects of omega-3 fatty acids on incidence of heart failure hospitalization[J]. *JACC Heart Fail*, 2022, 10(4): 227-234. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.12.006.

- [59] Barbarawi M, Lakshman H, Barbarawi O, et al. Omega-3 supplementation and heart failure: a meta-analysis of 12 trials including 81, 364 participants[J]. *Contemp Clin Trials*, 2021, 107: 106458. DOI: 10.1016/j.cct.2021.106458.
- [60] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17): e263-e421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
- [61] Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2010, 304(21): 2363-2372. DOI: 10.1001/jama.2010.1735.
- [62] Macchia A, Grancelli H, Varini S, et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (randomized trial to assess efficacy of pufa for the maintenance of sinus rhythm in persistent atrial fibrillation) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 463-468. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.021.
- [63] Nigam A, Talajic M, Roy D, et al. Fish oil for the reduction of atrial fibrillation recurrence, inflammation, and oxidative stress[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(14): 1441-1448. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.956.
- [64] Darghiosian L, Free M, Li J, et al. Effect of omega-three polyunsaturated fatty acids on inflammation, oxidative stress, and recurrence of atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(2): 196-201. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.10.022.
- [65] Saravanan P, Bridgewater B, West AL, et al. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(1): 46-53. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.899633.
- [66] Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV, et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? [J]. *Europace*, 2010, 12(3): 356-363. DOI: 10.1093/europace/eup429.
- [67] Sandesara CM, Chung MK, Van Wagoner DR, et al. A randomized, placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for inhibition of supraventricular arrhythmias after cardiac surgery: the fish trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(3): e000547. DOI: 10.1161/JAHA.111.000547.
- [68] Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, et al. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the omega-3 fatty acids for prevention of post-operative atrial fibrillation (OPERA) randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 308(19): 2001-2011. DOI: 10.1001/jama.2012.28733.
- [69] Joss JD, Hernan J, Collier R, et al. Perioperative supplementation of polyunsaturated omega-3 fatty acid for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2017, 74(1): e17-e23. DOI: 10.2146/ajhp150740.
- [70] Albert CM, Cook NR, Pester J, et al. Effect of marine omega-3 fatty acid and vitamin d supplementation on incident atrial fibrillation: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(11): 1061-1073. DOI: 10.1001/jama.2021.1489.
- [71] Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, et al. Effect of long-term marine ω -3 fatty acids supplementation on the risk of atrial fibrillation in randomized controlled trials of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2021, 144(25): 1981-1990. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654.
- [72] Raitt MH, Connor WE, Morris C, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2005, 293(23): 2884-2891. DOI: 10.1001/jama.293.23.2884.
- [73] Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake[J]. *Circulation*, 2005, 112(18): 2762-2768. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549527.
- [74] Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial[J]. *JAMA*, 2006, 295(22): 2613-2619. DOI: 10.1001/jama.295.22.2613.
- [75] Weisman D, Beinart R, Erez A, et al. Effect of supplemented intake of omega-3 fatty acids on arrhythmias in patients with ICD: fish oil therapy may reduce ventricular arrhythmia[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2017, 49(3): 255-261. DOI: 10.1007/s10840-017-0267-1.
- [76] Olgar S, Ertugrul T, Nisli K, et al. Fish oil supplementation improves left ventricular function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Congest Heart Fail*, 2007, 13(6): 308-312. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2007.07135.x.
- [77] Firuzi O, Shakibazad N, Amoozgar H, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on heart function and oxidative stress biomarkers in pediatric patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Int Cardiovasc Res J*, 2013, 7(1): 8-14.
- [78] Oner T, Ozdemir R, Doksöz O, et al. Cardiac function in children with premature ventricular contractions: the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation[J]. *Cardiol Young*, 2018, 28(7): 949-954. DOI: 10.1017/S1047951118000574.
- [79] Kumar S, Sutherland F, Wheeler M, et al. Effects of chronic omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on human atrial mechanical function after reversion of atrial arrhythmias to sinus rhythm: reversal of tachycardia-mediated atrial cardiomyopathy with fish oils[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(5): 643-649. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.01.014.
- [80] Silva PSD, Mediano MFF, Silva GMSD, et al. Omega-3 supplementation on inflammatory markers in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: a randomized clinical study[J]. *Nutr J*, 2017, 16(1): 36. DOI: 10.1186/s12937-017-0259-0.
- [81] Knapp HR, FitzGerald GA. The antihypertensive effects of fish oil. A controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension[J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(16): 1037-1043. DOI: 10.1056/NEJM198904203201603.
- [82] Levinson PD, Iosiphidis AH, Saritelli AL, et al. Effects of n-3 fatty acids in essential hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1990, 3(10): 754-760. DOI: 10.1093/ajh/3.10.754.
- [83] Bercea CI, Cottrell GS, Tamagnini F, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and hypertension: a review of vasodilatory mechanisms of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(4): 860-877. DOI: 10.1111/bph.15336.

- [84] Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(7): 885-896. DOI: 10. 1093/ajh/hpu024.
- [85] Zhang X, Ritonja JA, Zhou N, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(11): e025071. DOI: 10. 1161/JAHA. 121. 025071.
- [86] Carroll DN, Roth MT. Evidence for the cardioprotective effects of omega-3 fatty acids[J]. *Ann Pharmacother*, 2002, 36(12): 1950-1956. DOI: 10. 1345/aph. 1A314.
- [87] Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2012, 308(10): 1024-1033. DOI: 10. 1001/2012. jama. 11374.
- [88] Chen Q, Cheng LQ, Xiao TH, et al. Effects of omega-3 fatty acid for sudden cardiac death prevention in patients with cardiovascular disease: a contemporary meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(3): 259-265. DOI: 10. 1007/s10557-011-6306-8.
- [89] Zelniker TA, Morrow DA, Scirica BM, et al. Plasma omega-3 fatty acids and the risk of cardiovascular events in patients after an acute coronary syndrome in MERLIN-TIMI 36[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(8): e017401. DOI: 10. 1161/JAHA. 120. 017401.
- [90] Harris WS, Tintle NL, Imamura F, et al. Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2329. DOI: 10. 1038/s41467-021-22370-2.
- [91] Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, et al. ω -3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(8): 1155-1166. DOI: 10. 1001/jamainternmed. 2016. 2925.
- [92] Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials[J]. *Circulation*, 2019, 140(16): 1308-1317. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 119. 041998.
- [93] Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 140(12): e673-e691. DOI: 10. 1161/CIR. 0000000000000709.
- [94] Kelley DS, Adkins Y. Similarities and differences between the effects of EPA and DHA on markers of atherosclerosis in human subjects[J]. *Proc Nutr Soc*, 2012, 71(2): 322-331. DOI: 10. 1017/S0029665112000080.
- [95] Sheikh O, Vande Hei AG, Battisha A, et al. Cardiovascular, electrophysiologic, and hematologic effects of omega-3 fatty acids beyond reducing hypertriglyceridemia: as it pertains to the recently published REDUCE-IT trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 84. DOI: 10. 1186/s12933-019-0887-0.
- [96] Zambon A, Pirillo A, Zambon S, et al. Omega n-3 supplementation: exploring the cardiovascular benefits beyond lipoprotein reduction[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(12): 74. DOI: 10. 1007/s11883-020-00893-1.
- [97] Mason RP, Eckel RH. Mechanistic insights from REDUCE-IT STRENGTH: the case against triglyceride lowering as a strategy for cardiovascular disease risk reduction[J]. *Am J Med*, 2021, 134(9): 1085-1090. DOI: 10. 1016/j. amjmed. 2021. 03. 014.
- [98] Wang X, Verma S, Mason RP, et al. The road to approval: a perspective on the role of icosapent ethyl in cardiovascular risk reduction[J]. *Curr Diab Rep*, 2020, 20(11): 65. DOI: 10. 1007/s11892-020-01343-7.
- [99] Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(40): 3925-3932. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehaa652.
- [100] Omega-3 acid ethyl esters - containing medicinal products for oral in use in secondary prevention after myocardial infarction[EB/OL]. (2019-02-01) [2022-06-01]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/omega-3-acid-ethyl-esters-containing-medicinal-products-oral-use-secondary-prevention-after>.
- [101] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S144-S174. DOI: 10. 2337/dc22-S010.
- [102] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2021, 52(7): e364-e467. DOI: 10. 1161/STR. 0000000000000375.
- [103] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会, 中国老年学和老年医学学会心脏专业委员会, 等. 中国心血管病一级预防指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(12): 1000-1038. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20201009-00796.
- [104] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehz455.
- [105] 国家卫生健康委员会能力建设和继续教育中心. 糖尿病患者合并心血管疾病诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(5): 421-437. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112138-20201208-00999.
- [106] 中华医学会心血管病学分会高血压学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国高血压患者血压血脂综合管理的专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(6): 554-563. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20210202-00128.
- [107] 中国冠状动脉旁路移植术后二级预防专家共识组, 中国医师协会心血管医师分会冠心病外科学组, 中华医学会胸心血管外科学分会冠心病外科学组. 中国冠状动脉旁路移植术后二级预防专家共识(2020版)[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2021, 37(4): 193-201. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112434-20210202-00094.
- [108] Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of omacor in severe hypertriglyceridemia[J]. *J Cardiovasc Risk*, 1997, 4(5-6): 385-391.
- [109] Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, et al. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(5): 682-690. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2011. 04. 015.
- [110] Benes LB, Bassi NS, Kalot MA, et al. Evolution of omega-3 fatty acid therapy and current and future role in the management of

- dyslipidemia[J]. *Cardiol Clin*, 2018, 36(2): 277-285. DOI: 10.1016/j.ccl.2017.12.009.
- [111] American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2019[J]. *diabetes Care*, 2019, 42(Suppl 1): S103-S123. DOI: 10.2337/dc19-S010.
- [112] Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, et al. Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2019, 113(4): 787-891. DOI: 10.5935/abc.20190204.
- [113] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA /AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
- [114] 中国心血管病预防指南(2017)协作组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南(2017)[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(1): 10-25. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.01.004.
- [115] Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease algorithm-2020 executive summary[J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(10): 1196-1224. DOI: 10.4158/CS-2020-0490.
- [116] Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2018, 11(6): 441-448. DOI: 10.1007/s12328-018-0881-1.
- [117] Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(7): 984-992. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.031.

(收稿日期: 2022-08-10)

(编辑: 许菁)

读者·作者·编者

2022 年版中国科学技术信息研究所科技论文统计结果公布 ——2021 年《中国循环杂志》核心影响因子 6.064, 在 21 种心血管病学类期刊中 排名第一, 并入选 2021 年度中国百种杰出学术期刊

中国科学技术信息研究所《2022 年版中国科技期刊引证报告(核心版)自然科学卷》发布的 2021 年中国科技论文统计结果显示: 2021 年《中国循环杂志》核心影响因子 6.064, 综合评价总分 79.37, 在 21 种心血管病学类期刊中均排名第一, 并入选 2021 年度中国百种杰出学术期刊。中国知网、中国科学文献计量评价研究中心出版的《中国学术期刊影响因子年报》117 种内科学期刊中排名第一。

近几年,《中国循环杂志》核心影响因子不断升高(图 1)。这是广大作者和读者支持和厚爱、编委会各位专家严谨和认真、杂志社领导严抓稿件质量、编辑部同仁认真负责工作的结晶。

《中国循环杂志》是中文核心期刊和中国科技核心期刊。以从事心血管病学和相关学科的专业临床医师、科研和教学人员为读者对象, 设有指南与共识、专题报道、述评、论著、病例报告、综述、学习园地等栏目, 诚请广大作者和读者踊跃投稿和订阅。

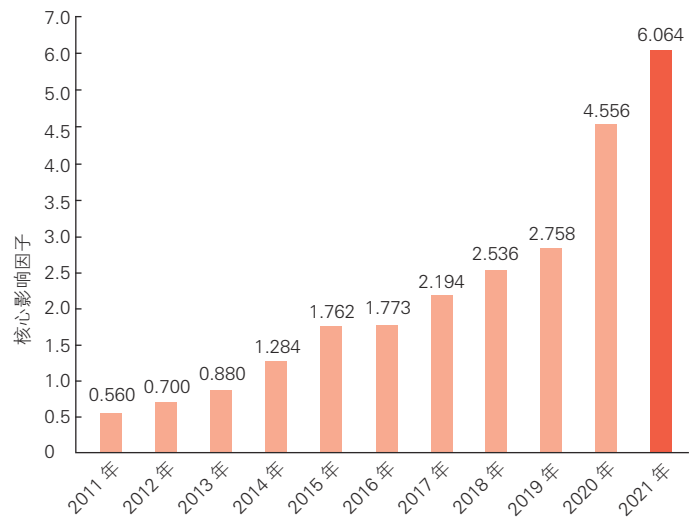


图 1 2011~2021 年《中国循环杂志》核心影响因子的变化

《中国循环杂志》编辑部