

· 标准与规范 ·

ω-3 脂肪酸处方药物在老年疾病中的应用 专家共识(2024 版)

中华医学会老年医学分会

通信作者:林展翼,广东省人民医院(广东省医学科学院)老年心血管科,广州 510180,
Email:linzhanyi@gdph.org.cn;白小涓,中国医科大学附属盛京医院老年医学科,沈阳
110004,Email:xiaojuan.bai@163.com

【摘要】 我国人口老龄化趋势严峻,老年相关疾病的健康管理系统面临重大挑战。ω-3 脂肪酸具有降脂、抗炎、动脉粥样硬化性心血管疾病的一级和二级预防等多种作用,在老年医学领域日益得到重视。为进一步规范 ω-3 脂肪酸药物在老年病临床中的应用,由中华医学会老年医学分会发起,基于现有的医学证据,结合我国老年医学的实际情况,围绕 ω-3 脂肪酸药物在心血管疾病、慢性肾脏病、神经系统疾病、呼吸系统疾病、肌少症、衰弱、骨质疏松、肿瘤、自身免疫性疾病中的应用,形成了 12 条推荐意见,旨在为老年病的临床决策提供指导。

【关键词】 脂肪酸类, ω-3; 高脂血症; 心血管病; 老年病; 专家共识

Expert consensus on the application of ω-3 fatty acid prescription drugs in aging-related diseases (2024 edition)

Chinese Medical Association Geriatrics Branch

Corresponding authors: Lin Zhanyi, Department of Geriatric Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510180, China, Email: linzhanyi@gdph.org.cn; Bai Xiaojuan, Department of Gerontology and Geriatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China, Email: xiaojuan.bai@163.com

【Abstract】 With the severe rapid aging in China, the health management system of elderly-related diseases is facing great challenges. Because of its various effects such as lipid-lowering, anti-inflammatory, and primary and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease, etc, ω-3 fatty acids are increasingly being valued in the field of geriatric medicine. To further standardize the application of ω-3 fatty acid drugs in the field of geriatrics, initiated by the Chinese Medical Association Geriatrics Branch, based on the existing medical evidence and combined with the clinical practice of geriatrics in China, 12 recommendations were proposed, including the application of ω-3 fatty acids on cardiovascular diseases, chronic kidney disease, nervous system disease, respiratory system disease, sarcopenia, frailty, osteoporosis, tumor and autoimmune diseases, aiming to provide guidance for clinical decision-making in geriatric diseases.

【Key words】 Fatty acids, ω-3; Hyperlipidemia; Cardiovascular diseases; Geriatric diseases; Expert consensus

人口老龄化已经成为我国重大的社会问题。老年人是一个特殊的群体,常常多病共存,并且随

着年龄增长,血浆胆固醇和甘油三酯(TG)水平逐渐升高。高血脂不仅是动脉粥样硬化性心血管疾

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231018-00809

收稿日期 2023-10-18 本文编辑 朱冬冬

引用本文:中华医学会老年医学分会. ω-3 脂肪酸处方药物在老年疾病中的应用专家共识(2024 版)[J].

中华医学杂志, 2024, 104(9): 635-649. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231018-00809.

病(ASCVD)的重要危险因素,也是老年人群轻度认知障碍的独立危险因素之一^[1]。既往多项研究结果证实,降低胆固醇水平虽然可有效减少 ASCVD 事件的发生^[2-5],但仍存在残余风险^[6]。贝特类药物与烟酸类药物的多项随机化临床试验,均未证实降低 TG 水平可以有效减少 ASCVD 事件的发生^[7-9]。随着 2019 年 REDUCE-IT[二十碳五烯酸乙酯(IPE)减少心血管事件的干预试验]研究结果的公布^[10], ω -3 脂肪酸药物 IPE 被全球多部指南、共识、科学声明推荐用于降低心血管疾病风险^[11]。此外, ω -3 脂肪酸处方药物在肾脏疾病、血管衰老和动脉硬化、神经系统疾病、呼吸系统疾病、肌少症与衰弱、骨质疏松、肿瘤,以及自身免疫性疾病等方面的循证医学证据也逐渐增多,其在老年人群中的应用领域不断扩大。与中青年患者不同,老年共病患者常需要多种药物治疗,因此更应遵循有效性与安全性并重的原则,最大程度规避药物间相互作用的风险。在此背景下,为规范 ω -3 脂肪酸处方药物在老年人群中的临床应用,中华医学会老年医学分会组织老年医学领域的相关专家,以国内外近年来的临床研究为依据,结合我国实际,提出并形成 ω -3 脂肪酸处方药物在老年疾病中应用的专家共识,以期老年病的临床决策提供指导。

第一部分:共识制订的方法及流程

一、检索的相关内容

(一)检索时间

2003 年 3 月至 2023 年 3 月发表的文献(少数经典文献除外)。

(二)检索词及检索数据库

1. 中、英文检索词: ω -3 fatty acid、blood lipid、hyperlipidemia、hypertriglyceridemia、atherosclerotic cardiovascular disease、hypertension、cerebral stroke、Alzheimer's disease、Parkinson's disease、peripheral arterial disease、kidney disease、chronic obstructive pulmonary disease、acute lung injury、acute respiratory distress syndrome、sarcopenia、frailty、osteoporosis、tumor、cachexia、autoimmune diseases、nutrition; ω -3 脂肪酸、血脂、高脂血症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化性心血管疾病、高血压、缺血性脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病、外周动脉疾病、肾脏病、慢性阻塞性肺疾病、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、肌少症、衰弱、骨质疏松、肿瘤、恶液质、

自身免疫性疾病、营养。

2. 检索数据库:PubMed、Web of Science、中华医学期刊全文数据库、中国知网和万方医学数据库等。

二、撰写过程

专家组总结分析现有相关循证研究证据,经 8 轮线上和线下会议充分讨论,撰写共识。共识定稿后,中华医学会老年医学分会分别组织两次全国老年医学专家对推荐意见提出“同意”或“不同意”的意见,并对提出的 12 条有意义的建议进行了修改,所有专家对共识持肯定态度。

三、利益声明

本共识中涉及的研究证据和应用推荐仅针对 ω -3 脂肪酸处方药物。所有参与撰写及讨论的人员声明,未接受任何利益相关公司的赞助或股份,与制药公司无利益冲突。

第二部分: ω -3 脂肪酸处方药物概论

一、 ω -3 脂肪酸概述

(一) ω -3 脂肪酸的分类

不饱和脂肪酸是人体不可缺少的脂肪酸,根据双键个数,分为单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸。多不饱和脂肪酸包括亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸(AA)等,人体不能合成亚油酸和 α -亚麻酸,必须从膳食中补充。根据双键的位置及功能,又可以将多不饱和脂肪酸分为 ω -6 和 ω -3 系列。亚油酸和 AA 属 ω -6 脂肪酸系列家族成员,而 α -亚麻酸、硬脂酸、二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳五烯酸(DPA)、二十二碳六烯酸(DHA)属 ω -3 脂肪酸系列家族成员。

(二) ω -3 脂肪酸的代谢

TG 是甘油和三种脂肪酸构成的复合产物, ω -3 脂肪酸是其中之一,含量约为 30%。在制药过程中,为了浓缩和纯化,需要对 ω -3 脂肪酸进行乙酯化处理,从而使其在处方药物中的含量超过 90%。药物进入人体后,转化为游离脂肪酸在肠道吸收^[12]。目前,临床已研制出不依赖于胰脂肪酶活性且易于吸收的 ω -3 脂肪酸药物,具有更高的生物利用度,且对膳食脂肪含量的依赖较少。

(三) ω -3 脂肪酸的生理功能

ω -3 脂肪酸参与 AA 代谢。EPA 为前列腺素(PG)3 系列(B3、D3、E3 和 I3)及血栓素 A3 前体,并与 AA 竞争性结合环氧合酶(COX)在内皮形成具有强力血管扩张和降低血小板聚集效力的前列腺素

I3 和血栓素 A3。此外,EPA 与 AA 竞争细胞膜磷脂的合成,导致血栓素 A2 产生减少,血栓素 A3 产生增加,从而抑制血小板活性^[13]。除此之外, ω -3 脂肪酸可减少肝脏极低密度脂蛋白(VLDL)-TG 的合成和分泌,增加乳糜微粒(CM)和 VLDL 颗粒中 TG 的清除率,从而降低 TG 水平。 ω -3 脂肪酸还可通过代谢产物调节内皮细胞中瞬时感受器电位离子通道蛋白 V4(TRPV4)的功能,促进血管舒张和一氧化氮释放,降低全身血压^[14]。除了在治疗心血管疾病方面发挥作用外, ω -3 脂肪酸的抗炎效应也日益引起重视。

二、 ω -3 脂肪酸处方药物的类别及特点

(一) ω -3 脂肪酸处方药物分类及基本信息

目前美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)、日本药品和医疗器械管理局(PMDA)和中国国家药品监督管理局(NMPA)等各国药监局已分别核准多种 ω -3 脂肪酸处方药物(表 1)。

1.IPE 处方药物:(1)Epadel[®]:主要成分为高纯度的 EPA 和少量 DHA,1990 年获得日本 PMDA 批准(PMDA 药物批准网站:https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch),用于治疗高脂血症,以及改善与闭塞性动脉硬化相关的溃疡、疼痛和寒冷感。日本 Epadel 在 JELIS(高胆固醇血症患者主要冠状动脉事件影响的试验)研究中,Epadel 与他汀类药物合用,可减少心血管事件风险,并与动脉粥样硬化斑块减少有关^[15]。RESPECT-EPA(Epadel 和他汀类药物联合应用对心血管疾病二级预防有效性的随机试验)研究证实,Epadel 与冠状动脉复

合事件风险降低相关^[16]。(2)Vascepa[®](IPE):主要成分为 EPA,2012 年获得美国 FDA 批准(FDA 药物批准网站:https://www.fda.gov/media/71502/download),2023 年 5 月获 NMPA 批准(唯思沛)。作为饮食控制的辅助手段,用于降低成人重度高 TG 血症患者的 TG 水平(≥ 5.65 mmol/L)。两项 TG 水平高或非常高的患者中开展的 3 期临床试验,Vascepa 的安全性和有效性得到了数据支持^[17-18]。REDUCE-IT 研究显示,使用他汀类药物但 TG 持续高水平的患者,加用 Vascepa 可以临床获益^[19]。

2. ω -3 羧酸及 ω -3 脂肪酸乙酯处方药物:

(1)Epanova[™](ω -3 羧酸):主要成分为 50%~60% 的 EPA、15%~20% 的 DHA 及少量其他脂肪酸,2014 年获得美国 FDA 批准(FDA 药物批准网址:https://www.fda.gov/media/132479/download),用于降低成人重度高 TG 血症患者(≥ 5.65 mmol/L)的 TG 水平。Epanova 进入人体后无需酶水解,且不依赖于胰腺酶的活性,生物利用度更高。服用 Epanova 时不考虑膳食影响。(2)Omtryg[™](ω -3 脂肪酸乙酯):主要成分为 46.5% 的 EPA 和 37.5% 的 DHA,2004 年获得美国 FDA 批准(FDA 药物批准网址:https://www.fda.gov/media/108184/download),作为饮食的辅助成分,用于降低成人重度高 TG 血症患者(≥ 5.65 mmol/L)的 TG 水平。(3)Lovaza[®](ω -3 脂肪酸乙酯):主要成分为高纯度的 EPA 与 DHA,2004 年获得美国 FDA 批准(FDA 药物批准网址:https://www.fda.gov/media/71494/download),作为饮食的辅助手段,用于降低成人重度高 TG 血症患者(≥ 5.65 mmol/L)的 TG 水平。(4)欧玛可[®](ω -3 脂肪

表 1 ω -3 脂肪酸处方药物

通用名	商品名	有效成分	医药企业	国内是否获批
IPE	Epadel	0.3 g(含 EPA 300 mg)	持田制药	否
	Vascepa(唯思沛)	1.0 g(含 IPE 1 000 mg,EPA $\geq$ 960 mg)	安马林制药	是
ω -3 羧酸	Epanova	1.0 g(多不饱和脂肪酸 $\geq$ 850 mg)	阿斯利康制药	否
ω -3 脂肪酸乙酯	Omtryg	1.2 g(ω -3-酸乙酯,主要成分为 EPA 和 DHA)	特吕格制药	否
	Lovaza	1.0 g(含 EPA 465 mg+DHA 375 mg, ω -3 脂肪酸乙酯总量 $\geq$ 900 mg)	葛兰素史克制药	否
	Omacor(欧玛可)	1.0 g(含 EPA 465 mg+DHA 375 mg, ω -3 脂肪酸乙酯总量 $\geq$ 900 mg)	雅培制药	是
	立乐欣	1.0 g(含 EPA 465 mg+DHA 375 mg, ω -3 脂肪酸乙酯总量 $\geq$ 900 mg)	四川国为制药有限公司	是
	瑞胜康	1.0 g(含 EPA 465 mg+DHA 375 mg, ω -3 脂肪酸乙酯总量 $\geq$ 900 mg)	成都盛迪医药有限公司	是
ω -3 鱼油脂肪乳注射液	Omegaven(尤文)	鱼油甘油三酯[含 EPA (625~1 410)mg/50 ml,DHA (720~1 545)mg/50 ml]	费森尤斯卡比制药	否

注:IPE 为二十碳五烯酸乙酯;EPA 为二十碳五烯酸;DHA 为二十二碳六烯酸

酸乙酯): 主要成分为 46.5% 的 EPA 和 37.5% 的 DHA, 已获得 EMA 和美国 FDA 批准(FDA 药物批准网址: <https://www.fda.gov/media/112699/download>), 2022 年 5 月在我国获批上市, 是首款进口鱼油类口服的原研处方药物。(5) 立乐欣®: (ω -3 脂肪酸乙酯) 主要成分为 46.5% EPA 和 37.5% DHA, 2021 年获得我国 NMPA 批准(我国 NMPA 药物批准网址: <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9YWIwNDEwNTQ0Nzc1ZTkwOWNkMTY1NGNhZDhmMTFlNjImaXRlbUl1kPWZmODAwMDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4NjY1NzExODAw>), 为我国首款 ω -3 脂肪酸类药物。(6) 瑞胜康®(ω -3 脂肪酸乙酯): 主要成分为 46.5% 的 EPA 和 37.5% 的 DHA, 2022 年获得我国 NMPA 批准(我国 NMPA 药物批准网址: <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9MWwNkNDRmNWRjZDU0ODhhNzc4ZTc4OTA3ZmQxMDE4YWYmaXRlbUl1kPWZmODAwMDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4MWEyNDgxNzlm>)。

3. ω -3 脂肪酸肠外营养处方制剂: Omegaven (ω -3 鱼油脂肪乳注射液) 是一种肠外营养制剂, 主要成分为 EPA [(625~1 410) mg/50 ml] 和 DHA [(720~1 545) mg/50 ml], 2018 年获得美国 FDA 批准 (FDA 药物批准网站: <https://www.fda.gov/media/123571/download>), 适用于胃肠内功能不全或口服营养有禁忌的患者补充长链 ω -3 脂肪酸, 特别是 EPA 与 DHA。

(二) ω -3 脂肪酸制剂的分类及区别

ω -3 脂肪酸制剂分为非处方产品和处方产品。非处方产品(主要为鱼油)属于膳食补充剂,无需受到药品监管部门的严格监督与管理;且非处方制剂的种类较多,剂量不等,未经过随机对照试验(RCT)研究,虽是安全的,但因不适用于治疗疾病,因而不能作为 ω -3 脂肪酸处方药物的替代品。故本共识不包括 ω -3 脂肪酸的非处方制剂。

（三） ω -3 脂肪酸处方药物的安全性与不良反应

ω -3 脂肪酸处方药物具有良好的耐受性和安全性,暂未发现严重不良反应。根据循证药学数据库 (Micromedex® 数据库, 网址: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>) 查询结果, ω -3 脂肪酸处方药物最常见的不良反应为胃肠道症状,包括腹胀、腹痛、便秘、腹泻、消化不良、胃肠胀气、嗝气、恶心或呕吐。 ω -3 脂肪酸处方

药物说明书中提及:对鱼类和(或)贝类过敏者应慎用;某些患者丙氨酸转氨酶(ALT)水平会升高,但不伴天冬氨酸转氨酶(AST)水平的升高,应定期监测ALT和AST水平; ω -3 脂肪酸(EPA+DHA 混合制剂)治疗重度高TG血症时可引起低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的升高,应定期监测^[20]。多项研究表明, ω -3 脂肪酸可能与心房颤动(AF)风险增加有关:2021年1项荟萃分析结果显示, ω -3 脂肪酸补充剂与AF风险增加相关($HR=1.25$, $95\%CI: 1.07\sim 1.46$, $P=0.013$),且 ω -3 脂肪酸每增加1 g,AF的发生风险增加11%($HR=1.11$, $95\%CI: 1.06\sim 1.15$, $P=0.001$)^[21]。REDUCE-IT研究显示,与安慰剂组比较,IPE治疗组AF住院患者的终点事件发生率有升高趋势(3.1%比2.1%, $P=0.004$),且严重出血事件发生率升高(AF人群:IPE治疗组为7.3%,对照组为6.0%, $P=0.591$;非AF人群IPE:治疗组为2.3%,对照组为1.7%, $P=0.082$)^[22]。但是无论患者是否合并AF,严重出血事件的发生率差异均无统计学意义。研究分析未发现使用 ω -3 脂肪酸可增加出血风险,测得的凝血参数与基线相比,差异无统计学意义^[23]。若 ω -3 脂肪酸与抗凝剂或其他影响凝血的药物同时使用,需定期监测凝血指标,必要时应调整药物的剂量。

第三部分:ω-3脂肪酸处方药物临床研究证据 和应用建议

一、 ω -3 脂肪酸处方药物在 ASCVD 一级预防中的应用

(一)降脂作用

随着年龄的增加,血浆TG水平升高,清除率降低,脂肪组织的分解降低。老年人血浆TG水平高于青年人,但是与青年人相比,老年人总胆固醇(TC)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白B的差异无统计学意义^[24]。含“EPA和DHA”的 ω -3脂肪酸处方药物治疗重度高TG血症时可降低TG,但LDL-C轻度升高,而高浓度IPE对LDL-C无升高作用^[25]。研究表明,在轻、中度(TG:2.30~5.64 mmol/L)和重度(TG $\geq$ 5.65 mmol/L)高TG血症患者中,4 g/d的 ω -3脂肪酸处方药物可使TG分别降低20%~30%和 $\geq$ 30%^[25]。目前尚缺乏TG升高的老年人群应用 ω -3脂肪酸药物的RCT研究。表2汇总了现有文献报告的、样本数>100例的 ω -3脂肪酸处方药物治疗高TG血症的RCT研究。基于以上研

究结果,2019 欧洲心脏病协会(ESC)血脂异常管理指南^[30]建议 TG 为 1.50~5.60 mmol/L 的患者,在他汀类药物治疗的基础上,应考虑联合使用 ω-3 脂肪酸处方药物 IPE(2 g/次,2 次/d)。同年,美国心脏协会(AHA)科学声明提出,4 g/d 的 ω-3 脂肪酸(其中 EPA 或 EPA+DHA>3 g/d),无论是单独使用或辅助其他降脂药物,都可有效和安全地降低 TG 水平^[25]。有研究证明,TG 重度升高(5.60~22.60 mmol/L)的患者应用 IPE 治疗(4 g/d),可降低 TG 水平,耐受性良好,且不升高 LDL-C 水平^[18]。2023 年中国血脂管理指南针对 TG>5.60 mmol/L 的患者,建议采用贝特类药物、高纯度 ω-3 脂肪酸或烟酸类药物治疗,减少胰腺炎风险。针对 ASCVD 及高危人群接受中等剂量他汀类药物治疗后 TG>2.30 mmol/L 的患者,建议可考虑给予大剂量 IPE(2 g,2 次/d)以降低 ASCVD 风险^[31]。

(二)降压作用

一项伞形评价结果显示 ω-3 脂肪酸治疗组的血压降低($P<0.001$)。亚组分析显示,用药时间>15 周、平均年龄>45 岁、EPA>2.0 g/d 对收缩压的影响更为明显^[32]。目前老年人的临床证据较少,维生素 D3、ω-3 脂肪酸及家庭锻炼的健康衰老和长寿试验(DO-HEALTH)研究纳入 2 157 例 70 岁以上 5 年内无重大健康事件(如肿瘤、心肌梗死)的老年人,结果显示与安慰剂组相比,ω-3 脂肪酸治疗组(EPA 330 mg 和 DHA 660 mg,1 g/d)患者的收缩压及舒张压未下降^[33]。2021 年 71 项研究的荟萃分析显示,在高血压人群中,ω-3 脂肪酸用量在 2~3 g/d 时,降压效果最佳,且用量与降压幅度近似线性相关^[34]。

(三)减少终点事件的发生

2007 JELIS 研究(一项 RCT 研究)^[15]、2018 年阿

表 2 ω-3 脂肪酸处方药物治疗高 TG 血症的 RCT 研究

项目	ESPRIT 研究 ^[26]	ANCHOR 研究 ^[27]	MARINE 研究 ^[17]	EVOLVE 研究 ^[28]	Su 等 ^[29] 的研究
目标人群	≥18 岁有高危心血管因素、TG 轻中度升高(2.30~5.64 mmol/L)的患者($n=647$)	≥18 岁有高危心血管因素、TG 轻中度升高(2.30~5.60 mmol/L)的患者($n=702$)	≥18 岁严重高 TG(5.60~22.40 mmol/L)的患者($n=229$)	≥18 岁严重高 TG(5.60~22.40 mmol/L)的患者($n=364$)	20~79 岁高 TG(2.30~11.20 mmol/L)的患者($n=253$)
平均年龄(岁)	60.8	61.0	52.9	51.5	54.0
联合他汀类药物的比例(%)	100	100	25	34	35
治疗时长(周)	6	12	12	12	8
分组	ω-3 2 g/d 组 ω-3 4 g/d 组 安慰剂组	IPE 2 g/d 组 IPE 4 g/d 组 安慰剂组	IPE 2 g/d 组 IPE 4 g/d 组 安慰剂组	ω-3 2 g/d 组 ω-3 3 g/d 组 ω-3 4 g/d 组 安慰剂组	ω-3 2 g/d 组 ω-3 4 g/d 组 安慰剂组
药品名称	试验组:ω-3 EPA/DHA(比例不详) 安慰剂组:橄榄油	试验组:AMR 101 安慰剂组:不详	试验组:AMR 101 安慰剂组:液体石蜡	试验组:Epanova 安慰剂组:橄榄油	试验组:欧玛可(1.0 g,含 EPA 460 mg+DHA 380 mg) 安慰剂组:橄榄油
4 g/d 组血脂变化(%) ^a					
TG	下降 20.6	下降 17.5	下降 26.6	下降 30.9	下降 32.1
TC	下降 3.8	下降 3.2	下降 7.3	下降 7.5	下降 3.1
非 HDL-C	下降 6.9	下降 5.0	下降 7.7	下降 9.6	下降 4.8
LDL-C	升高 1.3	升高 1.5	下降 4.5	升高 19.4	升高 7.2
VLDL-C	下降 21.5	下降 12.1	下降 19.5	下降 33.0	-
HDL-C	升高 3.3	下降 1.0	下降 3.5	升高 5.8	升高 2.4
ApoB	下降 2.1	下降 2.2	下降 3.8	升高 3.8	-
Lp-PLA2	-	下降 12.8	下降 17.1	下降 17.2	-

注: TG 为甘油三酯; RCT 为随机对照试验; TC 为总胆固醇; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; VLDL-C 为极低密度脂蛋白胆固醇; ApoB 为载脂蛋白 B; Lp-PLA2 为脂蛋白相关磷脂酶 A2; ESPRIT 研究为高生物利用度的 ω-3 游离脂肪酸药物对他汀类药物治疗的高风险且残余高甘油三酯的研究; ANCHOR 研究为二十碳五烯酸乙酯对他汀类药物治疗后仍持续高甘油三酯血症患者的有效性和安全性研究; MARINE 研究为二十碳五烯酸乙酯治疗重度高甘油三酯血症患者(为期 12 周,多中心、安慰剂对照、随机、双盲、开放标签扩展)的研究; EVOLVE 研究为 Epanova 降低重度高甘油三酯血症的试验; EPA 为二十碳五烯酸; DHA 为二十二碳六烯酸; IPE 为二十碳五烯酸乙酯; AMR101 为药品二十碳五烯酸乙酯的代码;^a与安慰剂相比,4 g/d 组血脂的变化情况;-无数据,因该研究未检测该指标

司匹林在糖尿病心血管疾病一级预防中作用的研究(ASCEND)^[35]及 2019 年维生素 D 和 ω -3 脂肪酸在心血管疾病和癌症一级预防中作用的研究(VITAL)^[36]中, ω -3 脂肪酸治疗组与对照组相比,均未发现主要心血管事件发生率下降。但 VITAL 心衰亚组分析(VITAL-HF)显示,应用 ω -3 脂肪酸治疗的糖尿病患者,首次和复发性心衰住院风险分别降低了 31% 和 47%^[37]。REDUCE-IT 研究^[9, 38]显示 IPE 治疗组(4 g/d)治疗 4.9 年后,主要终点事件发生风险降低 12%。一级预防队列人群占 29.3%,其主要终点事件的发生率下降 12%,关键次级疗效终点事件的发生率下降 19%;糖尿病患者亚组分析显示,主要终点事件的发生率降低 23%,关键次要终点事件的发生率降低 29%(均 $P < 0.001$)。此外,REDUCE-IT 研究的事后分析结果显示,IPE 治疗组吸烟者的主要心血管事件发生率(曾吸烟组 23.0%,现吸烟组 23.8%),与对照组不吸烟患者(25.7%)相比,差异无统计学意义,表明 IPE 治疗可能有助于减轻吸烟引起的心血管危害^[39]。与 DHA 相比,EPA 在细胞膜中具有强大的抗氧化作用^[40]。另有研究显示,EPA 影响炎症状态下血小板活化和血栓形成相关蛋白的表达,表明 EPA 潜在的抗血栓形成和抗氧化机制可能有助于减少缺血性事件^[13]。2023 美国糖尿病协会(ADA)指南推荐:对于患有 ASCVD 或合并其他心血管危险因素且使用他汀类药物后,LDL-C 得到控制,但 TG 仍升高(1.50~5.60 mmol/L)的患者,可以加用 IPE 以降低心血管风险(A 级证据)^[41]。2023 中国血脂管理指南建议:ASCVD 高危人群接受中等剂量他汀类药物治疗后,若 TG>2.30 mmol/L,应考虑应用 IPE 4 g/d 以降低 ASCVD 的发生风险^[31]。

(四)改善血管硬化/延缓血管衰老

血管衰老的核心和特点为血管硬化,可以通过测定脉搏波传导速度(PWV)来评估。一项社区研究发现,老年人血浆 ω -3 脂肪酸水平与 PWV 呈负相关,补充 ω -3 脂肪酸能改善内皮功能障碍和动脉硬化/血管衰老^[42]。一项荟萃分析结果显示,补充 ω -3 脂肪酸可改善 PWV 和动脉血管顺应性^[43]。代谢综合征患者应用 ω -3 脂肪酸处方药物(2 g/d)治疗 12 周,内皮功能和 PWV 均有改善^[44]。Monahan 等^[45]报道,健康人口服 ω -3 脂肪酸处方药物 4 g/d 治疗 12 周,老年人的 PWV 下降,但年轻人的 PWV 无变化。Chan 等^[46]对家族性高胆固醇血症的成人患者进行为期 8 周的 ω -3 脂肪酸(4 g/d)和他汀类药物

治疗,结果显示:补充 ω -3 脂肪酸可改善大动脉弹性,对小动脉弹性无影响。一项荟萃分析显示: ω -3 脂肪酸可改善动脉弹性和 PWV,提示可能具有改善血管硬化/延缓血管衰老的功效^[42]。未来研究将应用血管超声测定颈动脉内中膜厚度及斑块体积变化,并将其作为“中间指标”,进一步探索 ω -3 脂肪酸处方药物的有效性。

推荐意见 1: ASCVD 高危患者使用他汀类药物后 LDL-C 得到控制,但 TG 仍升高的时候,推荐口服 IPE(4 g/d)进行一级预防。

二、 ω -3 脂肪酸处方药物在 ASCVD 二级预防中的应用

(一)缺血性心脏病

研究表明,含有 EPA 和 DHA 混合成分的 ω -3 脂肪酸处方药物在 ASCVD 二级预防中均未取得明显的临床疗效,如 ω -3 脂肪酸对老年心肌梗死患者作用的试验(OMEMI)研究和高剂量 ω -3 脂肪酸与玉米油对高心血管风险患者主要不良心血管事件影响的试验(STRENGTH)研究的二级预防亚组分析等^[47-48]。特别是 STRENGTH 研究,尽管 ω -3 脂肪酸处方药物剂量达到 4 g/d,但仍未降低心血管病的风险,推测高浓度的 DHA 削弱了 EPA 降低心血管事件的效力;且 DHA 对血管内皮细胞的细胞膜有去稳定作用,而 EPA 增加膜稳定性。单独应用高纯度 EPA 在 ASCVD 二级预防中取得明显的临床获益,如 JELIS 研究^[41]、REDUCE-IT 研究^[9]和 RESPECT-EPA 研究^[16]。研究结果表明,高纯度 EPA 可能有益于 EPA/AA 比值<0.4、接受他汀类药物治疗的慢性冠心病(CAD)患者。EPA 具有多效性,可降低冠状动脉复合事件的发生风险,临床实践中可考虑在他汀类药物治疗基础上补充 EPA,用于心血管疾病二级预防,减少残余风险^[16]。此外,REDUCE-IT 研究的二级预防队列人群占比 71%,其主要终点事件发生风险降低 27%;该研究的肾脏亚组、急性冠脉综合征(ACS)组、陈旧性心肌梗死亚组、心力衰竭亚组、血运重建亚组分析均表明,接受高纯度 IPE(4 g/d)治疗可降低主要和次级疗效终点事件的发生^[49-52]。心血管获益依赖于治疗后 EPA 的持续高水平^[53]。有结果显示,在 3 763 例年龄 ≥ 65 岁的患者中,接受 IPE 治疗可使主要和次级疗效终点事件的发生风险分别降低 13% 和 18%^[9],提示老年人应用大剂量高纯度 IPE(4 g/d)联合他汀类药物治疗亦可降低缺血性事件,安全性好。多个国家指南/共识^[54]建议 TG 在 1.50~

5.60 mmol/L 的高危 ASCVD 患者使用 IPE 联合他汀类药物治疗时, IPE 的剂量推荐为 2 g, 2 次/d。中国血脂管理指南(2023)^[31]建议 ASCVD 患者接受中等剂量他汀类药物治疗后, 若 TG>2.3 mmol/L, 应考虑加用 IPE(4 g/d)进行 ASCVD 二级预防。

(二) 缺血性卒中

缺血性卒中是老年高血压最常见的并发症。近 30 年, 我国缺血性脑卒中年龄标化患病率增加 33.5%^[55], 年龄超过 65 岁的缺血性脑卒中患者的发病率整体年增加 6.2%^[56]。近年来, 研究发现外周血 TG 水平升高与颅内动脉狭窄的发生增加相关。一项荟萃分析显示, ω -3 脂肪酸在老年脑血管疾病治疗中发挥积极作用^[42]。REDUCE-IT 研究显示, IPE 治疗能够使致死性或非致死性脑卒中发生率下降($P=0.008$)。高危患者应用 IPE 可获益, 可使总体卒中和缺血性卒中发生率降低, 未观察到出血性卒中发生风险的增加, 为使用 IPE 预防卒中提供了重要依据^[57]。2021 国际卒中大会(ISC)报道: IPE 组患者首次致死性或非致死性卒中的事件发生率为 2.4%, 安慰剂组为 3.3%, 相对风险降低率(RRR)为 28%($P=0.01$)。IPE 组患者首次缺血性卒中事件发生率为 2.0%, 安慰剂组为 3.0%, RRR 为 36%($P=0.002$)。出血性卒中两组发生频率均较低, 差异无统计学意义($P=0.55$)^[58]。REDUCE-IT 研究纳入的 3 146 例美国人群亚组分析获得了与总人群相一致的结果, 与安慰剂组相比, IPE 组脑卒中发生的风险下降(4.1% 比 2.6%, $HR=0.63$, 95%CI: 0.43~0.93, $P=0.02$)^[19]。此外, 日本学者发表的一项前瞻性、多中心、RCT 研究结果显示: 脑动脉瘤破裂致蛛网膜下腔出血的患者中, 与对照组相比, 口服 EPA(2.7 g/d)组患者症状性脑血管痉挛(15% 比 30%, $P=0.022$)及总脑血管痉挛(7% 比 21%, $P=0.012$)发生率下降^[59]。同样, 另一项前瞻性临床研究结果显示, 动脉瘤破裂所致的蛛网膜下腔出血的患者, 口服 ω -3 脂肪酸(4 g/d, 含 750 mg DHA 和 1 860 mg EPA)可降低患者脑血管痉挛(经脑动脉造影结果证实)和因此引起的新发脑梗死的发生率(分别 $P=0.004$ 、0.011), 并且连续应用 90 d 后, 其卒中情况改良 Rankin 量表(mRS)评分得到改善($P=0.031$)^[60]。因此, 众多指南均推荐卒中患者使用 IPE。美国心脏协会/美国卒中协会发表的 2021 年卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)二级预防指南推荐, 缺血性卒中或 TIA 患者[伴空腹 TG 为 1.50~5.60 mmol/L, 且 LDL-C 为 1.06~2.07 mmol/L, 接受中

等或高强度他汀类药物治疗, 糖化血红蛋白(HbA1c)<10%, 且无胰腺炎、AF 或重度心力衰竭病史], 应用 IPE(4 g/d)可降低卒中复发风险(推荐等级: B-R)^[61]。2021 日本卒中治疗指南推荐: 缺血性脑卒中患者, 在使用他汀类药物控制血脂的情况下, 可同时应用 IPE 预防脑卒中再发(推荐等级: B)^[62]。

(三) 周围动脉疾病(PAD)

在 PAD 患者中, ω -3 指数(简称 O3I, 定义为红细胞膜中 EPA 与 DHA 的比值)与 PAD 患者的炎症状态成负相关。对于体质指数(BMI)较低、TC 和 LDL-C 水平较高的患者, 短期、高剂量 ω -3 脂肪酸的补充可提高 O3I^[63], 可能改善 PAD 患者的预后^[64]。基于丹麦饮食、癌症和健康队列的病例-队列研究显示, 脂肪组织中 EPA 水平较高的患者(最高五分位数组)PAD 的发生率低于 EPA 水平较低的患者(最低五分位数组)($HR=0.55$, 95%CI: 0.41~0.74, $P<0.05$)^[65]。IPE 也获得 2022 年加拿大心血管学会(CCS)PAD 指南的推荐^[66]。

推荐意见 2: 缺血性心脏病患者在他汀类药物治疗的基础上, 若 TG>2.30 mmol/L (199 mg/dl), 口服 IPE(4 g/d)可降低心血管残余风险。

推荐意见 3: 缺血性脑卒中或 TIA 患者, TG 为 1.50~5.60 mmol/L (135~499 mg/dl), 且 LDL-C 为 1.06~2.59 mmol/L (41~100 mg/dl), 在使用他汀类药物控制血脂的情况下, 同时口服 IPE(4 g/d)可预防脑卒中再发。

推荐意见 4: PAD 患者, 对于经过他汀类药物治疗后 LDL-C 得到初步控制, 但 TG 仍增高的 ASCVD 或其高危患者, 口服 IPE(4 g/d)治疗可降低缺血事件的风险。

三、 ω -3 脂肪酸处方药物在慢性肾脏病(CKD)中的应用

CKD 是老年人群常见疾病, 常合并多种疾病, 研究显示血脂异常是 CKD 的独立危险因素之一^[67]。因他汀类和贝特类降脂药物部分经肾脏代谢, 肾功能不全患者需要调整该类药物的剂量或停药。 ω -3 脂肪酸不通过肾脏代谢, 用于老年 CKD 患者安全性更好。REDUCE-IT 结果显示: IPE 疗效不受基线肾功能指标的影响, 对于估算的肾小球滤过率(eGFR)<60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹的亚组, 4 g/d 的 IPE 可降低心血管病的绝对风险, 并减少致命和非致命性的心、脑血管缺血性事件的发生^[44]。IPE 获得 2022 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南推荐: 根据 ASCVD 风险和血脂水平, 可酌情

应用 IPE 治疗^[68]。

推荐意见 5: 合并 CKD 的 ASCVD 或其高危患者,他汀类药物治疗后 LDL-C 得到初步控制,但 TG 仍增高的,推荐口服 IPE(4 g/d)治疗。

四、 ω -3 脂肪酸处方药物在神经系统疾病中的应用

阿尔茨海默病(AD)及帕金森病(PD)是最常见的老年神经退行性疾病。 ω -3 脂肪酸尤其是 DHA 可增加神经元细胞膜流动性,调节跨膜及细胞表面受体、酶、离子通道的功能,进而调节细胞活动,同时参与调控神经突触可塑性和神经系统炎症反应,促进 β 淀粉样沉淀的清除。在认知下降等神经系统退行性疾病的干预中, ω -3 脂肪酸是极具潜力的营养治疗手段^[69]。流行病学研究表明,摄入丰富的 ω -3 脂肪酸可以降低 AD 及 PD 的发生风险^[70]。2017 年多模式阿尔茨海默病预防性研究(MAPT)显示,与对照组相比,补充 ω -3 脂肪酸(DHA 800 mg+EPA 225 mg/d,连用 36 个月),虽然不能使已经存在记忆受损的老年人的认知获益,但进一步的析因分析发现,3 年随访期间,对照组红细胞内 DHA 和 EPA 基线水平较低的老年参与者认知综合评分下降 0.236 分(标准误=0.072, $P=0.001$);而 DHA 和 EPA 的基线水平较高的老年参与者 3 年内认知综合评分差异无统计学意义;与对照相比, ω -3 脂肪酸干预组 EPA 和 DHA 基线水平低的老年参与者认知综合评分的差异无统计学意义;而 DHA 和 EPA 基线水平较高的老年参与者,补充 ω -3 脂肪酸对于认知综合评分无明显影响。提示补充 ω -3 脂肪酸可改善 DHA 和 EPA 水平较低老年人的认知评分^[71]。

ω -3 脂肪酸对于 AD 病情进展及认知作用的 RCT 结果尚不统一。研究结果显示,膳食和补充 ω -3 脂肪酸对认知障碍具有保护作用^[72]。前瞻性研究和 3 项荟萃分析表明, ω -3 脂肪酸的摄入与减缓认知能力下降和 AD 进展有关^[73-76]。在轻度认知障碍患者的 RCT 研究中,补充 DHA 在认知障碍早期和轻度认知障碍(MCI)阶段可改善认知功能,但 AD 阶段的患者未获益。研究结果差异的潜在机制包括药物剂量、试验持续时间、载脂蛋白 E 基因型、性别、认知能力下降的阶段和速度、所采用的认知测试和个体特征等^[77]。2017 年一项 RCT 研究结果显示:补充 DHA(2 000 mg/d,用药时间分别为 12 和 24 个月)可改善轻度 AD 患者的认知功能(使用韦氏成人智力量表),促进 β 淀粉样沉淀的清除,减缓海马体萎缩的速度^[78-79]。目前,关于 ω -3 脂肪酸对

PD 的作用效果的 RCT 研究较少,且病例数有限,尚缺乏证据以证实 ω -3 脂肪酸对 PD 病情的影响^[79]。

《2019 WHO 指南:降低认知能力下降和痴呆的风险》^[80]中指出:对于认知水平正常或 MCI 的成年人,推荐健康、平衡的营养膳食(脂肪摄入量<总摄入能量的 30%,不饱和脂肪酸优于饱和脂肪酸),如地中海饮食可降低认知下降或痴呆的发生风险;该指南也指出,对于伴有血脂异常的个体,早期纠正血脂异常可以降低认知下降的发生风险,但基于既往临床试验结果的不一致性,该指南不推荐健康或 MCI 的成年人使用维生素 B、维生素 E、多不饱和脂肪酸及复合营养补充剂以降低认知下降或痴呆发生的风险。老年人饮食习惯往往发生改变,且常伴有血脂异常。基于 ω -3 脂肪酸在血脂代谢中的积极作用及既往的临床证据,老年群体摄入 ω -3 脂肪酸可能会带来更多益处^[31]。

推荐意见 6: 对伴有血脂异常、MCI 的老年患者,或红细胞内 DHA 和 EPA 基线值低水平的老年人,口服补充 ω -3 脂肪酸处方药物(DHA 800 mg+EPA 225 mg/d),可能会使其认知获益。

五、 ω -3 脂肪酸处方药物在呼吸系统疾病中的应用

(一)慢性阻塞性肺疾病(COPD)

我国 40 岁及以上成人 COPD 患病率高达 13.7%^[81],慢性炎症状态是 COPD 的主要特征之一。 ω -3 脂肪酸具有免疫调控作用,可降低机体的炎症反应。荟萃分析显示,第 1 秒用力肺活量(FEV1)及用力肺活量(FVC)与 ω -3 脂肪酸呈正相关,且吸烟人群更为明显。DHA 每增高 1%,吸烟者 FEV1 提高 29 ml,戒烟者和不吸烟者分别提高 13 ml 及 11 ml^[82]。2021 年 8 项 RCT 的荟萃分析显示,口服 ω -3 脂肪酸(1.0~3.0 g, EPA+DHA)2~4 个月,可降低患者的白细胞介素-6 水平^[83]。2023 年发布的美国国家心脏、肺和血液研究所(NHLBI)联合纵向队列(15 063 例)结果显示,血浆磷脂 ω -3 脂肪酸水平升高与肺功能下降幅度相关,且 DHA 影响最为显著。DHA 每增高一个标准差,FEV1 下降幅度减少 1.8 ml/年(95%CI: 1.3~2.2),FVC 下降幅度减少 2.4 ml/年(95%CI: 1.9~3.0),气道阻塞发生率降低 9%(95%CI: 0.86~0.97)^[84]。目前,有关 COPD 和 ω -3 脂肪酸的高质量 RCT 研究正在进行中。

(二)急性肺损伤(ALI)和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)

对于 ALI 和 ARDS 患者,早期 RCT 研究发现,

肠内营养补充 ω -3 脂肪酸(主要是 EPA)可降低老年重症肺损伤患者新发压疮的发生率^[85]。后续研究表明,与高 ω -6 脂肪酸或标准配方奶粉相比,含有 ω -3 脂肪酸以及抗氧化剂等其他成分的专用肠内制剂可用于 ARDS 或 ALI 危重患者,且疗效明显^[86]。荟萃分析显示,补充富含 ω -3 脂肪酸(7~10 g, EPA+DHA)的肠内营养(Oxepa,特殊的肠内高脂肪营养配方制剂)28 d,可改善危重患者(包括 ARDS/ALI 患者)的呼吸功能及降低全因死亡率($OR=0.64$, $95\%CI: 0.45\sim 0.92$)^[87]。在 ARDS 或 ALI 患者中使用 ω -3 脂肪酸 7~28 d,可改善氧合指数并减少呼吸机使用时间及重症监护病房(ICU)住院天数。2021 年日本 ARDS 指南建议“给予 ARDS 患者高 ω -3 脂肪酸含量的肠内营养(弱/2D 级证据)”^[86]。2020 年中国呼吸危重症患者营养支持治疗专家共识^[88]则认为“对于 ARDS 患者,不推荐常规使用含 ω -3 脂肪酸、 γ -亚麻酸、琉璃苣油及抗氧化剂的免疫调节配方”。两个指南的差异可能与患者异质性、纳入研究、药物剂量以及分析和解释数据等评估方法不同有关。

推荐意见 7: COPD 患者应用 ω -3 脂肪酸药物有助于降低炎症反应,减轻肺功能下降程度。推荐口服补充 ω -3 脂肪酸药物(EPA+DHA)1.0~3.0 g/d。

推荐意见 8: ALI/ARDS 患者短期(7~28 d)连续应用富含 ω -3 脂肪酸的营养补充剂,有助于改善氧合指数,缩短机械通气时间及 ICU 住院天数。推荐口服补充 ω -3 脂肪酸药物(EPA+DHA)7.0~10.0 g/d,可与肠内营养液混合后给药。

六、 ω -3 脂肪酸处方药物在其他老年疾病中的应用

(一)肌少症

肌少症是老年衰弱的发病机制之一,也是老年人功能丧失的重要危险因素。低水平血浆 DHA 和 EPA 浓度与老年人体能降低有关。早期研究表明,健康老年人补充 DHA 和 EPA,可增加大腿肌肉体积,提高握力和肌肉力量,改善瘦体重、静息代谢率和脂肪氧化,提高步速,且对体重、总体脂肪量或肌间脂肪量无影响。双盲 RCT 显示,60~85 岁健康老年人口服 ω -3 脂肪酸乙酯(LOVAZA 胶囊,含 1.86 g EPA 和 1.5 g DHA,4 g/d,)6 个月,肌肉质量和功能下降的速度减缓,提示 ω -3 脂肪酸药物可作为预防老年人肌肉减少症和保持独立生活的治疗方法^[89]。中国 200 例随机、双盲、安慰剂对照试验显示,与对照组(每日 4 g 玉米油胶囊,EPA+DHA 含量<0.05 g)

相比,口服鱼油胶囊(EPA 1.34 g+DHA 1.07 g,4 g/d),持续 6 个月,对人体成分、肌肉强度、机能状态和血脂等均能产生有益的影响^[90]。

(二)衰弱

衰弱是老年医学的核心问题,也是最具临床意义的老年综合征。目前,有关 ω -3 脂肪酸药物对衰弱影响的系列 RCT 研究结果尚不一致。MAPT 纵向研究二次分析结果显示,单独或联合应用多模式干预(认知训练、身体活动和营养建议)及补充 ω -3 脂肪酸药物(DHA 800 mg+EPA 225 mg),持续 3 年,对社区老年人的衰弱程度及发病率无影响。但排除第 1 年出现衰弱(即入组前已出现衰弱的表现)的患者后,发现多模式干预联合 ω -3 脂肪酸药物的干预与衰弱事件发生风险降低相关($HR=0.43$, $95\%CI: 0.22\sim 0.81$)^[91]。VITAL 研究结果显示,补充 ω -3 脂肪酸药物(1 g/d,单独或联合维生素 D,连用 60 个月)未能降低老年衰弱的发生率^[92]。2023 年 DO-HEALTH 研究显示,只有联合应用维生素 D3(2 000 U/d)、 ω -3 脂肪酸药物(1 g/d)及简单家庭力量锻炼计划(SHEP)干预,才可以降低 70 岁以上健康人的衰弱前期发生风险($OR=0.61$, $95\%CI: 0.38\sim 0.98$)^[93]。

(三)骨质疏松

骨质疏松是衰老相关的疾病之一。因雌激素水平降低,绝经后女性是骨质疏松的高危人群。 ω -3 脂肪酸可抑制破骨细胞生长,减少骨的再吸收和骨丢失。有研究发现,增加鱼油摄入与骨骼保护和髌骨矿物质密度的稳定相关^[94]。荟萃分析结果显示,服用 ω -3 脂肪酸(1.0~3.0 g/d, EPA+DHA)可使腰椎骨密度(BMD)增加 2.6%,股骨颈 BMD 增加 4.1%^[95]。2022 年 300 例绝经后女性的横断面研究发现,血清 ω -6/ ω -3 的比值较低的女性,股骨 BMD 更高;血清 ω -3 脂肪酸水平较高的女性,骨吸收更低,提示 ω -3 脂肪酸在减少绝经后女性的骨吸收及改善 BMD 方面的有益作用^[96]。

(四)肿瘤

肿瘤是影响老年人健康及生命的最重要的因素之一,癌症患者的炎症状态可影响某些抗癌药物的药代动力学,并因此导致治疗相关毒性增强。实验室研究表明,DHA 和 EPA 可调节炎症反应并影响癌症患者的静息能量消耗,并可在维护肠道健康和微生物群组成方面发挥作用。目前, ω -3 脂肪酸药物对肿瘤患者影响的临床研究结果尚不一致。一项针对晚期结直肠癌患者的报告显示,化疗前

9 周内服用鱼油(2 g/d)的患者,肿瘤进展时间延长^[97]。但 2018 年 VITAL 研究结果显示,与对照组相比,治疗组补充 ω -3 脂肪酸药物(1.0 g/d)5.3 年,癌症发生率的差异无统计学意义^[98]。多项研究显示 ω -3 脂肪酸药物可以改善或减轻癌症患者的营养状况,2017 年 1 项 128 例胃肠道癌症患者的队列研究结果显示,与对照组相比,富含鱼油的营养治疗组患者(EPA: 1.1~2.2 g, DHA: 0.5~1.0 g),6 个月 后血清 C 反应蛋白水平未升高,骨骼肌质量和瘦体重均增加(均 $P<0.001$),且预后得到改善($OR=0.24$, 95% CI : 0.06~0.98)^[99]。 ω -3 脂肪酸药物的安全性已被证明,癌症患者耐受性良好。基于证据,欧洲临床营养与代谢协会(ESPEN)癌症患者营养指南指出:对于接受化疗且有体重减轻或营养不良风险的晚期癌症患者,建议使用 ω -3 脂肪酸补充剂^[100]。由于可增强肿瘤应答反应、维持体重和肌肉,并减少乳腺和胃肠癌症化疗中宿主体内的炎症反应和毒性, ω -3 脂肪酸药物可作为癌症患者的辅助治疗,建议应用 EPA+DHA 至少 2.5 g/d,以改善依从性问题^[101]。 ω -3 脂肪酸药物的其他益处包括减少癌症相关疼痛以及减少重度抑郁障碍。2017 年中国肿瘤患者营养支持指南推荐,伴有营养不良或营养风险的进展期肿瘤患者,放、化疗期间补充 ω -3 脂肪酸能减少体重丢失、保持瘦体重、改善机体的营养状态;围手术期需要肠外营养的肿瘤患者,可通过添加 ω -3 脂肪酸改善术后短期结局^[102]。2020 年美国临床肿瘤学会(ASCO)指南指出,尽管现有数据不足以证实所有癌症恶病质患者可使用 ω -3 脂肪酸处方药物,但将其作为热量来源是合理的^[103]。目前, ω -3 脂肪酸处方药物对肿瘤营养状况及其临床结局影响的多项研究正在广泛深入进行。

(五)自身免疫性疾病

ω -3 脂肪酸处方药物在类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病活动期中的作用日益受到关注。研究显示, ω -3 脂肪酸(EPA: 1.0~2.7 g, DHA: 1.2~2.2 g)可缓解类风湿性关节炎的严重程度^[104],降低系统性红斑狼疮的活动性^[105],并有助于降低多发性硬化患者的复发率及炎症标志物水平^[106]。此外,在上述自身免疫性疾病活动期, ω -3 脂肪酸还能改善患者疾病活动性评分及降低红细胞沉降率($OR=-0.28$, 95% CI : -0.43~-0.13)^[107]。VITAL 研究结果显示,较对照组相比,维生素 D(2 000 U/d)联合 ω -3 脂肪酸处方药物(1 g/d, 其中 EPA 460 mg, DHA 380 mg)治疗组 5 年自身

免疫性疾病的发生率下降 31%($HR=0.69$, 95% CI : 0.49~0.96),但与 ω -3 脂肪酸药物单独治疗组相比,差异无统计学意义($P=0.19$)^[108]。 ω -3 脂肪酸处方药物对自身免疫性疾病的作用仍需要高质量的 RCT 研究证实。

推荐意见 9:在肌少症/衰弱患者中, ω -3 脂肪酸处方药物联合多重干预(如认知训练、身体活动、营养建议等),可预防衰弱前期的发生。推荐口服剂量:肌少症:EPA 1.3~2.0 g/d, DHA 1.0~1.5 g/d;衰弱: ω -3 脂肪酸 1.0 g/d。

推荐意见 10:在骨质疏松患者中, ω -3 脂肪酸处方药物对 BMD 有改善作用,推荐口服剂量:EPA+DHA:1.0~3.0 g/d。

推荐意见 11:在接受化疗的肿瘤患者中, ω -3 脂肪酸处方药物可改善患者食欲、减轻炎症反应、增加瘦组织含量和体重,推荐口服剂量:EPA 1.1~2.2 g/d, DHA 0.5~1.0 g/d。

推荐意见 12:在自身免疫性疾病患者中, ω -3 脂肪酸处方药物可以作为辅助治疗,有助于改善疾病活动性并减轻症状,减少非甾体类抗炎药的用量,推荐口服剂量:EPA 1.0~2.7 g/d, DHA 1.2~2.2 g/d。

第四部分:展望

ω -3 脂肪酸处方药物在降低心血管疾病残余风险领域中的研究取得了显著进展,IPE 对缺血性心脏病、脑卒中、下肢动脉闭塞以及肾脏疾病具有明确的保护作用,已被全球多部指南、共识、科学声明一致推荐用于 ASCVD 的一级和二级预防,但目前尚缺乏专门针对老年人群心血管系统的 RCT 研究,有待于进一步探索。因 EPA 和 DHA 具有不同的组织分布、化学性质和药理作用,研究者正深入探索其非降脂作用的应用领域。炎症反应失衡是许多急性和慢性老年疾病的基础, ω -3 脂肪酸具有免疫调控作用,可降低机体的炎症反应,因此在 COPD 和 ALI/ARDS、肌少症、衰弱、骨质疏松、肿瘤恶液质、自身免疫性疾病等老年病的预防和治疗方面具有广泛的应用潜力。目前,虽然取得一定的进展,但尚缺乏高质量、大规模 RCT 研究的证据支持。因此,在临床研究中应考虑药物有效性的差异、使用剂量、患者 EPA 和 DHA 的基线水平、其他营养素的摄入、临床多重用药等因素,探索 ω -3 脂肪酸处方药物的个体化用药方案,为相关指南提供所需的证据。这也是当前老年医学领域面临的挑战。

执笔专家(按姓氏汉语拼音排序):白小涓(中国医科大学附属盛京医院老年医学科);郭艺芳(河北省人民医院老年心血管内科);洪华山(福建医科大学附属协和医院老年医学科);李小鹰(解放军总医院第二医学中心心血管内科);林展翼[广东省人民医院(广东省医学科学院)老年心血管科];王晓明(空军军医大学附属西京医院老年病科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):宾建平(南方医科大学南方医院心血管内科);曹剑(解放军总医院第二医学中心保健四科);陈彪[首都医科大学附属宣武医院(国家老年疾病临床研究中心)老年神经内科];陈峥(北京老年医院老年医学科);董碧蓉(四川大学华西医院老年医学中心);段金海(广东省人民医院老年神经科);韩璐璐(中国医科大学附属盛京医院老年医学科);黄改荣(河南省人民医院老年医学科);惠海鹏(解放军总医院第二医学中心保健七科);黎健(北京医院老年医学研究所);李新(天津医科大学第二医院老年病科);李燕(云南省第一人民医院老年医学科);廖新学(中山大学附属第一医院心血管内科);刘晓红(北京协和医院老年医学科);鲁翔(南京医科大学附属逸夫医院老年医学科);刘丰(广州市第一人民医院老年病科);刘惠霞(广东省人民医院广东省老年医学研究所综合科);马清(首都医科大学附属北京友谊医院老年医学科);欧柏青(湖南省人民医院老年病科);彭丹涛(中日友好医院神经内科);齐国先(中国医科大学第一附属医院老年病科);乔成栋(兰州大学第一附属医院老年病科);乔薇(中日友好医院保健部一部);单培彦(山东大学齐鲁医院老年医学科);沈琳(山东大学齐鲁医院老年医学科);孙艺红(中日友好医院心血管内科);苏显明(西安交通大学第一附属医院老年内科);田涛(山东临沂市人民医院老年医学科);涂玲(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科);王朝晖(华中科技大学同济医学院附属协和医院老年病科);王振福(解放军总医院第二医学中心神经内科);文宏(广西医科大学第一附属医院老年医学科);吴锦晖(四川大学华西医院老年医学中心);鄯真力(内蒙古自治区人民医院老年医学科);邢坤(陕西省人民医院老年心血管内科);许迪(南京医科大学第一附属医院老年心血管内科);严晓伟(北京协和医院心血管内科);杨莉(昆明市延安医院老年病科);杨锐英(宁夏医科大学总医院心脏中心干部病房);杨云梅(浙江大学第一附属医院老年病科);张存泰(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科);赵迎新(首都医科大学附属北京安贞医院老年心血管病中心);诸葛欣(天津医科大学总医院保健医疗部)

学术秘书(按姓氏汉语拼音排序):韩璐璐(中国医科大学附属盛京医院老年医学科);惠海鹏(解放军总医院第二医学中心保健七科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 张一方,张海鑫,杨继春,等.中国老年人群轻度认知障碍影响因素的荟萃分析[J].中华医学杂志,2023,103(17):1340-1348. DOI: 10.3760/cmaj.cn112137-20220819-01765.
- [2] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 376(18):1713-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- [3] 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.
- [4] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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] Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents[J]. Eur Heart J, 2016, 37(17): 1373-1379. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw046.
- [6] Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population[J]. Circulation, 2016, 134(19): 1419-1429. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314.
- [7] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial[J]. Lancet, 2005, 366(9500): 1849-1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
- [8] Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, 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.
- [9] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. N Engl J Med, 2011, 365(24): 2255-2267. DOI: 10.1056/NEJMoa1107579.
- [10] 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.
- [11] 国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会. Omega-3 脂肪酸在心血管疾病防治中的作用中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(2):116-130. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.02.002.
- [12] Davidson MH, Johnson J, Rooney MW, et al. A novel omega-3 free fatty acid formulation has dramatically improved bioavailability during a low-fat diet compared with omega-3-acid ethyl esters: the ECLIPSE (Epanova (®) compared to Lovaza(®) in a pharmacokinetic single-dose evaluation) study[J]. J Clin Lipidol, 2012, 6(6): 573-584. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.01.002.
- [13] 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. DOI: 10.3390/nu13072421.

- [14] Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits[J]. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2018, 9: 345-381. DOI: 10.1146/annurev-food-111317-095850.
- [15] 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.
- [16] Nishizaki Y, Miyauchi K, Iwata H, et al. Study protocol and baseline characteristics of randomized trial for evaluation in secondary prevention efficacy of combination therapy-statin and eicosapentaenoic acid: RESPECT-EPA, the combination of a randomized control trial and an observational biomarker study[J]. *Am Heart J*, 2023, 257: 1-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.11.008.
- [17] 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.
- [18] Wang Z, Zhang X, Qu Y, et al. Icosapent ethyl therapy for very high triglyceride levels: a 12-week, multi-center, placebo-controlled, randomized, double-blinded, phase III clinical trial in China[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 71. DOI: 10.1186/s12944-023-01838-8.
- [19] Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, et al. REDUCE-IT USA: results from the 3 146 patients randomized in the United States[J]. *Circulation*, 2020, 141(5): 367-375. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044440.
- [20] Chang CH, Tseng PT, Chen NY, et al. Safety and tolerability of prescription omega-3 fatty acids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2018, 129: 1-12. DOI: 10.1016/j.plefa.2018.01.001.
- [21] 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.
- [22] Olshansky B, Bhatt DL, Miller M, et al. Cardiovascular benefits of icosapent ethyl in patients with and without atrial fibrillation in REDUCE-IT[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(5): e026756. DOI: 10.1161/JAHA.121.026756.
- [23] Jeansen S, Witkamp RF, Garthoff JA, et al. Fish oil LC-PUFAs do not affect blood coagulation parameters and bleeding manifestations: analysis of 8 clinical studies with selected patient groups on omega-3-enriched medical nutrition[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(3): 948-957. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.027.
- [24] Spitler KM, Davies B. Aging and plasma triglyceride metabolism[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(8): 1161-1167. DOI: 10.1194/jlr.R120000922.
- [25] Skulas-Ray AC, Wilson P, 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.
- [26] Maki KC, Orloff DG, Nicholls SJ, et al. A highly bioavailable omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial) [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(9): 1400-1411. e1-3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.07.420.
- [27] 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.
- [28] Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(1): 94-106. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.10.003.
- [29] Su TC, Hwang JJ, Huang KC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of ethyl-ester Omega-3 fatty acid in taiwanese hypertriglyceridemic patients[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(3): 275-289. DOI: 10.5551/jat.34231.
- [30] 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.
- [31] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(3): 221-255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038.
- [32] Musazadeh V, Kavyani Z, Naghshbandi B, et al. The beneficial effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on controlling blood pressure: an umbrella meta-analysis [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 985451. DOI: 10.3389/fnut.2022.985451.
- [33] Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al. Effect of vitamin D supplementation, Omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(18): 1855-1868. DOI: 10.1001/jama.2020.16909.
- [34] 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.
- [35] Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1540-1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Arbel R, Aboalhasan E, Hammerman A, et al. Icosapent ethyl for primary versus secondary prevention of major adverse cardiovascular events in hypertriglyceridemia: value for money analysis[J]. *Am J Med*, 2021, 134(7):

- e415-e419. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.12.023.
- [39] Miller M, Bhatt DL, Steg PG, et al. Potential effects of icosapent ethyl on cardiovascular outcomes in cigarette smokers: REDUCE-IT smoking[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023, 9(2):129-137. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvac045.
- [40] Leyva-Jimenez H, Khan M, Gardner K, et al. Developing a novel oral vitamin D3 intake bioassay to re-evaluate the vitamin D3 requirement for modern broiler chickens[J]. *Poult Sci*, 2019, 98(9): 3770-3776. DOI: 10.3382/ps/pez074.
- [41] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S158-S190. DOI: 10.2337/dc23-S010.
- [42] Verveniotes A, Siasos G, Oikonomou E, et al. The impact of Omega 3 fatty acids in atherosclerosis and arterial stiffness: an overview of their actions[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(17): 1865-1872. DOI: 10.2174/1381612824666180321095022.
- [43] Pase MP, Grima NA, Sarris J. Do long-chain n-3 fatty acids reduce arterial stiffness? A meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Br J Nutr*, 2011, 106(7):974-980. DOI: 10.1017/S0007114511002819.
- [44] Tousoulis D, Plastiras A, Siasos G, et al. Omega-3 PUFAs improved endothelial function and arterial stiffness with a parallel antiinflammatory effect in adults with metabolic syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1): 10-16. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.014.
- [45] Monahan KD, Feehan RP, Blaha C, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on central arterial stiffness and arterial wave reflections in young and older healthy adults[J]. *Physiol Rep*, 2015, 3(6): e12438. DOI: 10.14814/phy2.12438.
- [46] Chan DC, Pang J, Barrett PH, et al. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on arterial elasticity in patients with familial hypercholesterolaemia on statin therapy[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26(12): 1140-1145. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.07.012.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, et al. Benefits of icosapent ethyl across the range of kidney function in patients with established cardiovascular disease or diabetes: REDUCE-IT renal[J]. *Circulation*, 2021, 144(22): 1750-1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560.
- [50] Gaba P, Bhatt DL, Steg PG, et al. Prevention of cardiovascular events and mortality with icosapent ethyl in patients with prior myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17): 1660-1671. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.035.
- [51] Selvaraj S, Bhatt DL, Steg PG, et al. Impact of icosapent ethyl on cardiovascular risk reduction in patients with heart failure in REDUCE-IT[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(7):e024999. DOI: 10.1161/JAHA.121.024999.
- [52] Peterson BE, Bhatt DL, Steg PG, et al. Reduction in revascularization with icosapent ethyl: insights from REDUCE-IT revascularization analyses[J]. *Circulation*, 2021, 143(1): 33-44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050276.
- [53] Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the Omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5): 1135-1147. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313286.
- [54] Miller M, Tokgozoglul L, Parhofer KG, et al. Icosapent ethyl for reduction of persistent cardiovascular risk: a critical review of major medical society guidelines and statements[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2022, 20(8): 609-625. DOI: 10.1080/14779072.2022.2103541.
- [55] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China Stroke Statistics: an update on the 2019 report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(5): 415-450. DOI: 10.1136/svn-2021-001374.
- [56] 中国老年学和老年医学学会. 老年缺血性脑卒中慢病管理指南[J]. *中西医结合研究*, 2022, 14(6): 382-392. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4616.2022.06.006.
- [57] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(22): 2791-2802. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.032.
- [58] Peterson BE, Bhatt DL, Steg PG, et al. Treatment with icosapent ethyl to reduce ischemic events in patients with prior percutaneous coronary intervention: insights from REDUCE-IT PCI[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(6): e022937. DOI: 10.1161/JAHA.121.022937.
- [59] Yoneda H, Shirao S, Nakagawara J, et al. A prospective, multicenter, randomized study of the efficacy of eicosapentaenoic acid for cerebral vasospasm: the EVAS study[J]. *World Neurosurg*, 2014, 81(2): 309-315. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.09.020.
- [60] Nakagawa I, Yokoyama S, Omoto K, et al. ω -3 fatty acids ethyl esters suppress cerebral vasospasm and improve clinical outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2017, 99:457-464. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.12.018.
- [61] 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.
- [62] Miyamoto S, Ogasawara K, Kuroda S, et al. Japan Stroke Society Guideline 2021 for the treatment of stroke[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(9): 1039-1049. DOI: 10.1177/17474930221090347.
- [63] Drudi LM, Schaller MS, Hiramoto J, et al. Predictors of change in omega-3 index with fish oil supplementation in

- peripheral artery disease[J]. *J Surg Res*, 2017, 210: 124-131. DOI: 10.1016/j.jss.2016.11.011.
- [64] Nosova EV, Chong KC, Alley HF, et al. Clinical correlates of red blood cell omega-3 fatty acid content in male veterans with peripheral arterial disease[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(5):1325-1331. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.05.040.
- [65] Lasota AN, Grønholdt MM, Bork CS, et al. Marine n-3 fatty acids and the risk of peripheral arterial disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(14): 1576-1584. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.045.
- [66] Abramson BL, Al-Omran M, Anand SS, et al. Canadian Cardiovascular Society 2022 Guidelines for peripheral arterial disease[J]. *Can J Cardiol*, 2022, 38(5): 560-587. DOI: 10.1016/j.cjca.2022.02.029.
- [67] 段家宇,刘东伟,潘少康,等.河南省城乡 40 岁以上糖尿病患者慢性肾脏病患病率及其相关因素[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(6): 442-448. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220914-01939.
- [68] Rossing P, Caramori ML, Chan J, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for diabetes management in chronic kidney disease: an update based on rapidly emerging new evidence[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(5):990-999. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.013.
- [69] Avallone R, Vitale G, Bertolotti M. Omega-3 fatty acids and neurodegenerative diseases: new evidence in clinical trials[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17):4256. DOI: 10.3390/ijms20174256.
- [70] Zhang Y, Chen J, Qiu J, et al. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 103(2): 330-340. DOI: 10.3945/ajcn.115.124081.
- [71] Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(5): 377-389. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30040-6.
- [72] Wood A, Chappell HF, Zulyniak MA. Dietary and supplemental long-chain omega-3 fatty acids as moderators of cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nutr*, 2022, 61(2):589-604. DOI: 10.1007/s00394-021-02655-4.
- [73] Chu CS, Hung CF, Ponnusamy VK, et al. Higher serum DHA and slower cognitive decline in patients with Alzheimer's disease: two-year follow-up[J]. *Nutrients*, 2022, 14(6): 1159. DOI: 10.3390/nu14061159.
- [74] Wood A, Chappell HF, Zulyniak MA. Dietary and supplemental long-chain omega-3 fatty acids as moderators of cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nutr*, 2022, 61(2):589-604. DOI: 10.1007/s00394-021-02655-4.
- [75] Kosti RI, Kasdagli MI, Kyrozis A, et al. Fish intake, n-3 fatty acid body status, and risk of cognitive decline: a systematic review and a dose-response meta-analysis of observational and experimental studies[J]. *Nutr Rev*, 2022, 80(6):1445-1458. DOI: 10.1093/nutrit/nuab078.
- [76] Zhu RZ, Chen MQ, Zhang ZW, et al. Dietary fatty acids and risk for Alzheimer's disease, dementia, and mild cognitive impairment: a prospective cohort meta-analysis[J]. *Nutrition*, 2021, 90:111355. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111355.
- [77] Welty FK. Omega-3 fatty acids and cognitive function[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2023, 34(1): 12-21. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000862.
- [78] Zhang YP, Miao R, Li Q, et al. Effects of DHA supplementation on hippocampal volume and cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a 12-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(2): 497-507. DOI: 10.3233/JAD-160439.
- [79] Zhang YP, Lou Y, Hu J, et al. DHA supplementation improves cognitive function via enhancing A β -mediated autophagy in Chinese elderly with mild cognitive impairment: a randomised placebo-controlled trial[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(4):382-388. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316176.
- [80] Chowdhary N, Barbui C, Anstey KJ, et al. Reducing the risk of cognitive decline and dementia: WHO recommendations[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 765584. DOI: 10.3389/fneur.2021.765584.
- [81] 王雨清,黄可,潘君,等.推动我国慢性阻塞性肺疾病“促防诊控治康”六位一体工作体系建设[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(22): 1635-1640. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220117-00113.
- [82] Xu J, Gaddis NC, Bartz TM, et al. Omega-3 fatty acids and genome-wide interaction analyses reveal DPP10-pulmonary function association[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(5): 631-642. DOI: 10.1164/rccm.201802-03040C.
- [83] Yu H, Su X, Lei T, et al. Effect of Omega-3 fatty acids on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16:2677-2686. DOI: 10.2147/COPD.S331154.
- [84] Patchen BK, Balte P, Bartz TM, et al. Investigating associations of Omega-3 fatty acids, lung function decline, and airway obstruction[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 208(8): 846-857. DOI: 10.1164/rccm.202301-00740C.
- [85] Theilla M, Singer P, Cohen J, et al. A diet enriched in eicosapentanoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in the prevention of new pressure ulcer formation in critically ill patients with acute lung injury: a randomized, prospective, controlled study[J]. *Clin Nutr*, 2007, 26(6):752-757. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.06.015.
- [86] Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, et al. ARDS clinical practice guideline 2021[J]. *Respir Investig*, 2022, 60(4): 446-495. DOI: 10.1016/j.resinv.2022.05.003.
- [87] Langlois PL, D'Aragon F, Hardy G, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrition*, 2019, 61: 84-92. DOI: 10.1016/j.nut.2018.10.026.
- [88] 中国医师协会呼吸医师分会危重症专业委员会,中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组,《中国呼吸危重症疾病营养支持治疗专家共识》专家委员会.中国呼吸危重症患者营养支持治疗专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(8): 573-585. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.08.004.
- [89] Smith GI, Jullian S, Reeds DN, et al. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(1): 115-122. DOI: 10.3945/ajcn.114.105833.

- [90] Xu D, Lu Y, Yang X, et al. Effects of fish oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acid on body composition, muscle strength and physical performance in older people: a secondary analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Age Ageing*, 2022, 51(12): afac274 [pii]. DOI: 10.1093/ageing/afac274.
- [91] Guerville F, de Souto Barreto P, Giudici KV, et al. Association of 3-year multidomain intervention and Omega-3 supplementation with frailty incidence[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(8): 1700-1706. DOI: 10.1111/jgs.15994.
- [92] Orkaby AR, Dushkes R, Ward R, et al. Effect of vitamin D3 and Omega-3 fatty acid supplementation on risk of frailty: an ancillary study of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(9): e2231206. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31206.
- [93] Gagesch M, Wiecezorek M, Vellas B, et al. Effects of vitamin D, Omega-3 fatty acids and a home exercise program on prevention of pre-frailty in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial[J]. *J Frailty Aging*, 2023, 12(1): 71-77. DOI: 10.14283/jfa.2022.48.
- [94] Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, et al. Protective effects of fish intake and interactive effects of long-chain polyunsaturated fatty acid intakes on hip bone mineral density in older adults: the framingham osteoporosis study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(5): 1142-1151. DOI: 10.3945/ajcn.110.005926.
- [95] Abdelhamid A, Hooper L, Sivakaran R, et al. The relationship between Omega-3, Omega-6 and total polyunsaturated fat and musculoskeletal health and functional status in adults: a systematic review and meta-analysis of RCTs[J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 105(4): 353-372. DOI: 10.1007/s00223-019-00584-3.
- [96] Feehan O, Magee PJ, Pourshahidi LK, et al. Associations of long chain polyunsaturated fatty acids with bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women[J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62(1): 95-104. DOI: 10.1007/s00394-022-02933-9.
- [97] Camargo Cde Q, Mocellin MC, Pastore Silva Jde A, et al. Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer [J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(1): 70-76. DOI: 10.1080/01635581.2016.1115097.
- [98] 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.
- [99] Shirai Y, Okugawa Y, Hishida A, et al. Fish oil-enriched nutrition combined with systemic chemotherapy for gastrointestinal cancer patients with cancer cachexia[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4826. DOI: 10.1038/s41598-017-05278-0.
- [100] Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 11-48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
- [101] Klassen P, Cervantes M, Mazurak VC. N - 3 fatty acids during chemotherapy: toward a higher level of evidence for clinical application[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2020, 23(2): 82-88. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000627.
- [102] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肿瘤患者营养支持指南[J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(11): 801-829. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.11.001
- [103] Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21): 2438-2453. DOI: 10.1200/JCO.20.00611.
- [104] Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F, et al. Intake of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrition*, 2018, 45: 114-124. e4. DOI: 10.1016/j.nut.2017.06.023.
- [105] Duarte-García A, Myasoedova E, Karmacharya P, et al. Effect of omega-3 fatty acids on systemic lupus erythematosus disease activity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(12): 102688. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102688.
- [106] AlAmmar WA, Albeesh FH, Ibrahim LM, et al. Effect of omega-3 fatty acids and fish oil supplementation on multiple sclerosis: a systematic review[J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(7): 569-579. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1659560.
- [107] Sigaux J, Mathieu S, Nguyen Y, et al. Impact of type and dose of oral polyunsaturated fatty acid supplementation on disease activity in inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 100. DOI: 10.1186/s13075-022-02781-2.
- [108] Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial [J]. *BMJ*, 2022, 376: e066452. DOI: 10.1136/bmj-2021-066452.