

动脉粥样硬化患者甘油三酯升高的管理中国专家共识

中华医学会心血管病学分会预防学组



血脂代谢异常是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS) 发生发展的重要因素之一, 尤其低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平与动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerosis cardiovascular disease, ASCVD) 的发生关系密切。甘油三酯(triglyceride, TG) 水平和 ASCVD 的关系一直颇受争议。AS 是由于胆固醇沉积于动脉内膜下而形成, 并非由 TG 积累而成。从此角度来看, TG 与 AS 发生的相关性较低。有研究证实, 在校正了其他类型血脂异常尤其是高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) 水平降低、非 HDL-C 水平升高后, TG 和 AS 之间的相关性消失^[1]。因此有学者认为^[2], TG 与 AS 无明显相关性, 从预防 AS 发生的角度无需对高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG) 进行管理。然而近期大规模人群研究发现, TG 水平与 AS 发生明显相关。例如, 研究发现 TG 每增加 1 mmol/L (88 mg/dL), 男女心血管疾病发病率分别增加 32% 和 76%^[1]。一项纳入 29 项研究包含 262 525 例患者的荟萃分析发现, HTG 可使心血管疾病风险增高 72%, 校正 HDL-C 等其他相关因素后, 此关联仍存在^[3]。最近一项大型的荟萃分析(纳入 61 项研究包含 330 566 例患者) 显示, TG 每增加 1 mmol/L (88 mg/dL), ASCVD 的患病风险增加 22%^[4]。因此, 为了进一步提高对 HTG 增加 ASCVD 发病风险的认识, 规范 AS 患者 HTG 的管理与干预, 中华医学会心血管病学分会预防学组联合相关领域的专家制定本共识。此共识由 4 部分组成: ①HTG 的流行病学现状; ②TG 加速 AS 的可能机制; ③降低 TG 与减少 ASCVD 的相关性临床证据; ④AS 患者 HTG 的管理建议。

1 中国 HTG 的流行病学现状

HTG 是目前临床上较常见的一种血脂异常表现形式。近期公布的流行病学调查显示, 中国 >18 岁成人居民中有 33. 97% 的人血脂异常, 较 10 年前患病率大幅度升高, 其中以 HTG(12. 17%) 和低 HDL-C 血症(15. 31%) 为中国人血脂异常的主要类型, 分布模式与西方国家人群以高胆固醇血症和高 LDL-C 为主不同^[5]。

HTG 可以分为原发性与继发性 2 种类型。原发性 HTG 主要和遗传有关, 主要有家族性高甘油三酯血症、家族性异常 β -脂蛋白血症以及家族性混合型血脂异常等。新近的研究发现, ANGPTL4 以及 ASGR1 基因的功能变异可以导致甘油三酯水平的降低, 从而和

冠心病的发病风险降低有关^[6-8]。继发性 HTG 和多种因素有关, 比如过量饮酒、内分泌疾病、肾脏疾病、使用某些药物(如糖皮质激素、利尿剂、雌激素、 β -受体阻滞剂等)、其他系统疾病等。目前最常见的继发性原因是不合理饮食、代谢综合征以及缺乏运动等。另外, HTG 常常和其他心血管危险因素并存。最常见的就是高血压、糖尿病以及肥胖等。相关的研究表明^[9-10], HTG 增加冠心病和脑卒中发生风险。也有研究显示 HTG 可能增加眼底病变的风险^[11], 并可能促进糖尿病肾病的发生发展^[12-13]。

我国于 2016 年已经颁布《中国成人血脂异常防治指南》修订版^[14], 其中对 TG 升高的分类及危险分层见表 1。TG 升高的程度不同, 其临床意义亦有所不同。严重 TG 增高可显著增加急性胰腺炎的发病风险, 而轻中度 TG 增高则可能与 ASCVD 的发生有关。

表 1 HTG 严重程度分层

分类	TG(mmol/L)
正常	<1. 7(150 mg/dL)
TG 边缘升高	1. 7 ~ 2. 3(150 ~ 199 mg/dL)
TG 增高	2. 3 ~ 5. 6(200 ~ 499 mg/dL)
TG 重度增高	\geq 5. 6(500 mg/dL)

2 高甘油三酯血症加速 AS 的可能机制

血浆 TG 水平的增加, 通常以一种或多种过量的脂蛋白的形式存在, 主要以 3 种富含 TG 的脂蛋白的形式存在: ①乳糜微粒; ②极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL); ③中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)。乳糜血症患者的 TG 水平通常超过 9 mmol/L(800 mg/dL), 甚至可以达到 113 mmol/L(10 000 mg/dL) 或更高。在乳糜微粒中甘油三酯/胆固醇比率通常约为 10:1, 血浆 TG 水平通常约为血浆胆固醇水平的 10 倍。然而, 严重乳糜血症中总胆固醇水平可以远远超过 200 mg/dL, 因此严重 HTG 可作为高胆固醇血症的原因。对于家族性混合性高脂蛋白血症(familial combined hyperlipidemia, FCHL), 不论胆固醇水平升高与否, 都可作为轻中度 HTG 的病因^[15]。目前明确的是有 ASCVD 家族史和高胆固醇血症等危险因素的存在, 可使 HTG 患者发生 ASCVD 的风险增加。

基于上述研究可以认为, HTG 加速了 AS 的发生发展。当 TG 升高时, 胆固醇酯转移蛋白(cholest ero-

lester transfer protein, CETP) 活性增加,促进 TG 从富含 TG 的脂蛋白(VLDL,乳糜微粒和乳糜微粒残余) 向低含量 TG-脂蛋白(主要是 LDL 和 HDL) 转化,导致 TG 含量在 HDL 及 LDL 中的表达增加,胆固醇含量则减少。另外, HDL 和 LDL 中的 TG 会被肝脂酶和脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL) 进一步水解形成小而致密的 HDL 和 LDL 颗粒。前者因为体积小,容易从肾脏排出,造成 HDL-C 的下降,后者则不易被肝脏代谢,容易在血管壁上沉积,从而促进 AS 的发生^[16]。

3 降低 TG 水平与减少 ASCVD 的相关性临床证据

对于 AS 患者,他汀治疗可以有效地降低 LDL-C 水平,但是强化他汀治疗仅能降低 22% 的心血管风险,因此, TG 的升高是他汀治疗后心血管残留风险的重要组成部分。有研究^[17]显示对于经过强化他汀治疗的患者,即使 LDL-C < 1.8 mmol/L,但同时合并 TG 增高的患者发生不良心血管事件以及死亡的风险仍然增加 50%。因此,积极控制 TG 水平有助于降低心血管风险。几乎所有的降脂药物均可降低血浆 TG 水平(胆酸螯合剂例外),其中贝特类、烟酸和 ω -3 脂肪酸降低 TG 的作用最强。该三类降低 TG 的药物的临床证据如下。

3.1 贝特类药物 ACCORD 试验(action to control cardiovascular risk in diabetes, ACCORD) 是以糖尿病患者为对象所进行的一项临床研究。该研究采用双重 2×2 析因设计,分别探讨强化降压、强化降糖与强化降脂对糖尿病患者心血管终点事件的影响^[18]。ACCORD 试验共纳入了伴有心血管高危因素的 2 型糖尿病患者 5 518 例,随机分为 2 组,一组给予辛伐他汀加非诺贝特,另一组给予辛伐他汀加安慰剂治疗,平均随访 4.7 年。研究的首要终点定义为非致死性心肌梗死、非致死性卒中或心血管死亡。研究结果显示,2 组之间的首要终点和次要终点的发生率差异均无统计学意义。但亚组分析表明,与单纯他汀治疗相比,非诺贝特联合他汀显著降低了高 TG(≥ 2.3 mmol/L) 伴低 HDL-C(≤ 0.88 mmol/L) 亚组患者的主要终点事件发生率。ACCORD 试验提示在他汀治疗基础上联合应用非诺贝特可使部分患者获益,并且该药物与他汀药物联合使用不会增加横纹肌溶解的风险。

除此项研究外,其他一些随机试验显示了相似的结果, HTG 和低水平的 HDL-C 将增加 ASCVD 患病率,最为著名的是 FIELD 试验(Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, FIELD) 试验, FIELD 研究是另一项非诺贝特与 ASCVD 相关性重要试验^[19],对比了非诺贝特或安慰剂对 2 型糖尿病患者预后的影响。

结果显示,2 组患者总心血管事件发生率差异无统计学意义,但接受非诺贝特治疗的高 TG(≥ 2.3 mmol/L) 亚组患者总心血管事件率降低了 27% ($P=0.005$),且所有非诺贝特组患者的微血管终点事件均显著降低。同时,与 ACCORD-lipid 结果相类似,安慰剂组中 HTG 和低水平 HDL-C 患者具有更高的 ASCVD 风险,而在非诺贝特组中 HTG 和低水平 HDL-C 患者 ASCVD 患病风险降低,并且差异具有统计学意义^[20]。

3.2 ω -3 最近的关于 ω -3 脂肪酸的随机化临床试验(RCT) ^[21-24] 集中于对 ASCVD 发病的影响,但他们使用不同药物的不同剂量,从而发现不同的结果。 ω -3 脂肪酸主要活性成分是鱼油中提取的二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA) 和二十二碳己烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)。最近的一项试验使用了低含量的(1 g/d) EPA 加 DHA,共纳入 12 505 例 ASCVD 高风险患者。对照组采用 1 g/d 橄榄油安慰剂作对照,研究结果发现, ω -3 脂肪酸治疗对预防 ASCVD 有明显益处。另一项关于 ω -3 脂肪酸的试验(ORIGIN) ^[25], 纳入 12 535 名糖尿病前期或早期糖尿病患者,随机接受相同低剂量的 EPA(1 g/d) 加 DHA 鱼油或安慰剂对照。 ω -3 脂肪酸组中未观察到降低 ASCVD 风险。另外,关于 ω -3 脂肪酸的一项小型随机试验,主要侧重于早期预防视网膜疾病,但同时也追踪 ASCVD 事件。研究发现,非处方配方的 EPA 加 DHA 并未降低 ASCVD 发病风险^[26]。但是,最新的荟萃分析^[27]结果显示在既往有冠心病病史的患者中, ω -3 脂肪酸缺乏心血管保护作用。尽管如此, ω -3 脂肪酸与 ASCVD 相关性的两个随机对照试验目前正在进行中。其中一个为 EPA-Intervention Trial(REDUCE-IT, NCT01492361) ^[28], 另一个 ω -3 脂肪酸 RCT 也在进行中,主要评估他汀类药物残留风险降低与 EPA 在高脂血症患者的高心血管风险中的作用。

最新的文献^[29]表明,患有 AS 以及具有 AS 传统危险因素的人群可以从补充 ω -3 PUFA 制剂中获得血管保护作用,特别是来自 EPA + DHA 配方,并且至少 4 周内累积剂量 ≥ 95 g。在美国, ω -3 多不饱和脂肪酸被批准用于治疗重度甘油三酯升高的患者(≥ 500 mg/dL) ^[30],根据美国心脏协会建议服用的剂量(2~4 g/d 的 EPA + DHA) 可以达到降低甘油三酯的效果^[31]。另外也有研究证实了 ω -3 脂肪酸对降低甘油三酯水平效果^[31]。另外,美国心脏协会、世界卫生组织和其他卫生机构也建议没有心血管疾病的人群可以通过摄入 ω -3 多不饱和脂肪酸来降低心血管疾病风险^[32]。

3.3 烟酸 许多 RCT 研究显示烟酸可降低 ASCVD 发病率,但是烟酸常规作为单一药物治疗用药,而不是他汀类药物治疗的辅助用药。2 项 RCT 研究证实烟酸辅助他汀类药物治疗可以降低 ASCVD 发病率。近期,首篇关于烟酸的研究(AIM-HIGH)^[33]中发现辛伐他汀联合烟酸与单用辛伐他汀相比,虽能显著升高 HDL-C 并使 TG 水平降低,但并未降低复合终点事件的发生率,且卒中发生率有所增加,因此尚无充分证据证实通过药物治疗升高 HDL-C 和/或降低 TG 可产生临床获益,认为烟酸对于降低 ASCVD 的发病是无效的。

4 AS 患者 HTG 的管理建议

4.1 非药物控制

4.1.1 应限制糖的摄入量 大多数糖,尤其是果糖,可刺激肝脏合成脂肪和 FFA, TG 在肝脏积累,最终导致 VLDL 含量增加,将致使血浆 TG 水平轻度至中度范围增加(1.1~5.6 mmol/L)。果糖,一半来自蔗糖(白糖或红糖),其余更有高果糖玉米糖浆、蜂蜜、水果汁、龙舌兰等,因此限制此类物质摄入将有效降低 TG 含量。非糖的碳水化合物(淀粉)有弱升 TG 水平作用,如果限制了总碳水化合物摄入,则 TG 水平可以稍微降低。

4.1.2 增加膳食纤维的摄入量 膳食纤维可适量降低由糖和其他碳水化合物所导致的 TG 水平升高。

4.1.3 限制脂肪的摄入量 饮食中的脂肪增加乳糜微粒的合成,当 TG 水平超过 800 mg/dL 时,限制食物中的脂肪是降低 TG 最有效的方式。饱和脂肪酸相对于不饱和脂肪酸,更易导致 HTG。鱼类脂肪含有 $\omega-3$ 等将对降低 TG 水平有一定影响。

4.1.4 适量增加运动 增加运动将降低 TG 水平,可能是由于肌肉将 TG 作为能量分解,调节血糖和胰岛素的代谢(包括增加 LPL 活动/促进 TG 脂肪分解),并降低肝脏 TG 和游离脂肪酸储备含量。

4.1.5 鼓励减肥 无论是降低总热量摄入还是增加活动消耗卡路里等方式,均可降低 TG 水平,机制可能与改善胰岛素抵抗,降低肝脏的 TG 和 FFA 含量相关。

4.1.6 限制酒精摄入 无论任何程度的乙醇摄入将增加 TG 水平,有研究表明每周 2 次以上饮酒者,HTG 的风险将明显增加^[34]。烟草和大麻也可以轻微增加 TG 含量,但不具有明显临床意义。

4.2 控制产生高脂血症的其他因素

4.2.1 治疗糖尿病 不论 1 型还是 2 型糖尿病都将会通过胰岛素抵抗及血糖增加导致高脂血症发生,因此控制血糖,治疗糖尿病对于治疗 HTG 有显著疗效。

4.2.2 降低胰岛素抵抗 减少热量摄入,增加体力活

动,减肥等都将降低胰岛素抵抗。通过药物治疗糖尿病,减少胰岛素抵抗(如噻唑或双胍类),同时可产生额外的降血脂作用。

4.2.3 治疗甲状腺功能减退症 所有 HTG 患者应检测血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)的水平。如果 TSH 水平升高时,左甲状腺素使用可降低 TG 水平(具体诊断及治疗方法参见《成人甲状腺功能减退症诊治指南》^[35])。

4.2.4 改善肾功能 对于肾功能不全的患者应该积极给予适当药物治疗,通过改善肾功能、减少蛋白尿,可降低 TG 水平。

4.2.5 避免应用升高 TG 的药物 下列情况可增加 TG 含量,应减少相关药物的使用,甚至停用:①口服避孕药(主要是雌激素);②绝经后口服雌激素替代制剂;③维甲酸衍生物;④全身应用糖皮质激素;⑤部分抗逆转录病毒药物;⑥一些抗精神病药物;⑦大多数 β 受体阻滞剂(仅有较弱作用);⑧噻嗪类利尿剂(仅有较弱作用)。

4.3 药物治疗

4.3.1 非诺贝特 对于预防 ASCVD, TG 水平 < 5.6 mmol/L 时,应以他汀类药物为主; TG 水平 \geq 5.6 mmol/L 时,贝特类可作为降低 TG 的一线用药。非诺贝特一般优于吉非贝齐,因为与他汀类药物联合使用时,引起肌病的可能性较小。

4.3.2 $\omega-3$ 制剂 $\omega-3$ 脂肪酸与他汀类药物配合使用已被证明有降低 ASCVD 风险。另外, $\omega-3$ 制剂可降低 TG 水平,且具有较好的耐受性,可作为治疗 HTG 的一线或二线用药。但对于 ASCVD 的二级预防尚缺乏足够的证据。

4.3.3 烟酸 由于烟酸耐受性较差,通常作为三线药物,因其有可能造成或恶化糖尿病,使用应更加注意,不推荐烟酸与他汀联合应用,尤其是糖尿病患者。

4.3.4 他汀类药物 他汀类药物是降低 HTG 的经典药物,当 TG 水平低于 5.6 mmol/L(500 mg/dL) 时,他汀类药物被作为预防 ASCVD 发生的一线药物而被广泛使用。但当患者空腹 TG 水平超过 5.6 mmol/L(500 mg/dL),不再推荐其作为一线药物治疗 HTG,但当同时合并 LDL-C 升高时,推荐他汀类药物联合贝特类药物同时服用。

4.4 TG 升高的管理流程 HTG 的危害在于急性胰腺炎和 ASCVD,但不同的 TG 水平管理策略不同,包括生活方式干预以及药物治疗顺序及治疗目标等,具体见图 1。

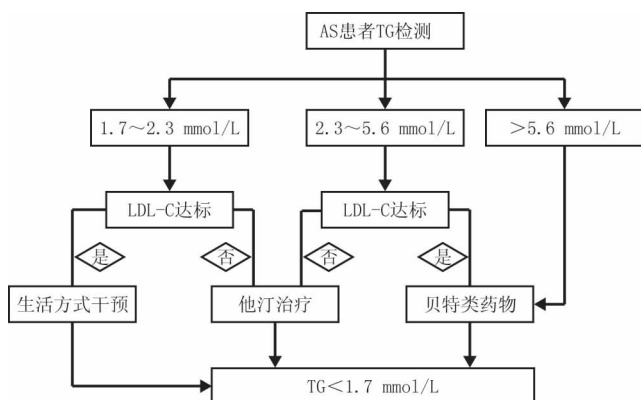


图1 甘油三酯升高的治疗流程

经过专家组认真讨论,根据目前的循证医学证据和权威指南达成本共识,希望能对 AS 患者合并 HTG 的管理起到积极的作用。

利益冲突 本文所有作者均声明无任何利益冲突。

(执笔: 谢翔; 审校: 马依彤)

专家组成员(按照姓名拼音排序):

常翠青(北京大学第三医院), 陈步星(首都医科大学附属北京天坛医院), 陈样新(中山大学孙逸仙纪念医院), 崔炜(河北医科大学第二医院), 丁超(白求恩国际和平医院), 丁荣晶(北京大学人民医院), 方咸宏(广东省人民医院), 傅向华(河北医科大学第二医院), 格桑罗布(西藏自治区人民医院), 耿庆山(广东省人民医院), 顾东风(中国医学科学院阜外心血管病医院), 郭艺芳(河北省人民医院), 郭豫涛(解放军总医院), 汲宏磊(吉林大学第一临床医学院), 金雪娟(上海复旦大学附属中山医院), 李瑞杰(北京市朝阳区第二医院), 李伟明(上海市第十人民医院), 李曦铭(天津市胸科医院), 刘静(首都医科大学附属北京安贞医院), 刘遂心(中南大学湘雅医院), 吕安康(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 马依彤(新疆医科大学第一附属医院), 曲鹏(大连医科大学附属第二医院), 孙艺红(北京大学人民医院), 陶贵周(锦州医科大学附属第一医院), 王洪巨(蚌埠医学院第一附属医院), 武阳丰(北京大学医学部), 谢翔(新疆医科大学第一附属医院), 杨大春(成都军区总医院), 杨庆(四川大学华西医院), 杨延宗(大连医科大学附属第一医院), 余金明(上海复旦大学公共卫生学院), 詹思延(北京大学医学部), 张军(河北省沧州市中心医院), 张烁(哈尔滨医科大学附属第二医院), 张啸飞(浙江大学医学院附属第二医院), 张月兰(中国医科大学附属第一医院), 赵冬(首都医科大学附属北京安贞医院), 赵连成(中国医学科学院阜外心血管病医院), 赵威(北京大学第三医院), 赵学(第二军医大学第三附属医院), 郑颖颖(郑州大学第一附属医院)。

参考文献

- [1] PURI R, NISSEN S E, SHAO M, et al. Non-HDL cholesterol and triglycerides: implications for coronary atheroma progression and clinical events [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(11): 2220-2228.
- [2] GENEROSO G, JANOVSKY C C P S, BITTENCOURT M S. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the development and progression of atherosclerosis [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2019, 26(2): 109-116.
- [3] SARWAR N, DANESH J, EIRIKSDOTTIR G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10, 158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies [J]. Circulation, 2007, 115(4): 450-458.
- [4] LIU J, ZENG F F, LIU Z M, et al. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies [J]. Lipids Health Dis, 2013, 12: 159.
- [5] PAN L, YANG Z, WU Y, et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China [J]. Atherosclerosis, 2016, 248: 2-9.
- [6] DEWEY F E, GUSAROVA V, DUNBAR R L, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(3): 211-221.
- [7] KHERA A V, EMDIN C A, DRAKE I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease [J]. N Engl J Med, 2016, 375(24): 2349-2358.
- [8] NIOI P, SIGURDSSON A, THORLEIFSSON G, et al. Variant ASGR1 Associated with a reduced risk of coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2016, 374(22): 2131-2141.
- [9] ASSMANN G, SCHULTE H, SEEDORF U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study [J]. Int J Obes (Lond), 2008, 32(Suppl 2): S11-S16.
- [10] GOTTO A M. Establishing the benefit of statins in low-to-moderate-risk primary prevention: the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) [J]. Atheroscler Suppl, 2007, 8(2): 3-8.
- [11] DE FINE OLIVARIUS N, NIELSEN N V, ANDREASEN A H. Diabetic retinopathy in newly diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Prevalence and interrelationship with microalbuminuria and triglycerides [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2001, 239(9): 664-672.
- [12] RUSSO G T, DE COSMO S, VIAZZI F, et al. Plasma triglycerides and HDL-C levels predict the development of diabetic kidney disease in subjects with type 2 diabetes: the AMD annals initiative [J]. Diabetes Care, 2016, 39(12): 2278-2287.
- [13] GUZDER R N, GATLING W, MULLEE M A, et al. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study [J]. Diabet Med, 2005, 22(5): 554-562.
- [14] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853.

[15] TREMBLAY A J, LAMARCHE B, RUEL I L, et al. Effects of fenofibrate on apolipoprotein kinetics in patients with coexisting dysbetalipoproteinemia and heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. Atherosclerosis, 2006, 188(1) : 203-212.

[16] 中国胆固醇教育计划委员会. 高甘油三酯血症及其心血管风险管理专家共识 [J]. 中华心血管病学杂志, 2017, 45(2) : 108-115.

[17] KHERA A V, WOLFE M L, CANNON C P, et al. On-statin cholesterol ester transfer protein mass and risk of recurrent coronary events (from the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 [PROVE IT-TIMI 22] study) [J]. Am J Cardiol, 2010, 106(4) : 451-456.

[18] FLEG J L, EVANS G W, MARGOLIS K L, et al. Orthostatic hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) blood pressure trial: prevalence, incidence, and prognostic significance [J]. Hypertension, 2016 , 68(4) : 888-895.

[19] WILLIAMS K H, SULLIVAN D R, VEILLARD A S, et al. Low alanine aminotransferase levels and higher number of cardiovascular events in people with Type 2 diabetes: analysis of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study [J]. Diabet Med, 2016, 33(3) : 356-364.

[20] DOWNING N S, CHENG T, KRUMHOLZ H M, et al. Descriptions and interpretations of the ACCORD-Lipid trial in the news and biomedical literature: a cross-sectional analysis [J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(7) : 1176-1182.

[21] DAVIDSON M H, JOHNSON J, ROONEY M W, 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.

[22] OFFMAN E, MARENCO T, FERBER S, et al. Steady-state bioavailability of prescription omega-3 on a low-fat diet is significantly improved with a free fatty acid formulation compared with an ethyl ester formulation: the ECLIPSE II study [J]. Vasc Health Risk Manag, 2013, 9: 563-573.

[23] KASTELEIN J J, MAKI K C, 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.

[24] KASTELEIN J J P, MAKI K C, SUSEKOV A, et al. Management of severe hypertriglyceridemia with a novel omega-3 free-fatty acid formulation: subgroups in the EVOLVE trial [J]. J Clin Lipidol, 2013, 7(3) : 271-272.

[25] FOROUIH N G, IMAMURA F, SHARP S J, et al. Association of plasma phospholipid n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids with Type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study [J]. PLoS Med, 2016, 13(7) : e1002094.

[26] RAMCHANI-BEN OTHMAN K, CERCY C, AMRI M, et al. Dietary supplement enriched in antioxidants and omega-3 protects from progressive light-induced retinal degeneration [J]. PLoS One, 2015, 10(6) : e0128395.

[27] AUNG T, HALSEY J, KROMHOUT D, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 Individuals [J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(3) : 225-234.

[28] BHATT D L, STEG P G, BRINTON E A, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial [J]. Clin Cardiol, 2017, 40(3) : 138-148.

[29] ZEHR K R, WALKER M K. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: a review [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2018, 134: 131-140.

[30] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 –executive summary [J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(5) : 473-488.

[31] KRIS-ETHERTON P M, HARRIS W S, APPEL L J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease [J]. Circulation, 2002, 106(21) : 2747-2757.

[32] GEBAUER S K, PSOTA T L, HARRIS W S, et al. n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits [J]. Am J Clin Nutr, 2006, 83(6 Suppl) : 1526s-1535s.

[33] BODEN W E, PROBSTFIELD J L, 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.

[34] KLOP B, DO REGO A T, CABEZAS M C. Alcohol and plasma triacylglycerides [J]. Curr Opin Lipidol, 2013, 24(4) : 321-326.

[35] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2) : 167-180.

(本文编辑: 谢飞凤)

收稿日期: 2019-02-12

《中华全科医学》杂志社第一届青年编委会名单(按姓氏笔画排序)

丁 成, 马玉兰, 马芳芳, 王 可, 王 伟, 王 齐, 王 鹏, 王卫国, 王少华, 王世祥, 王岩松, 王婧超, 王朝昕, 牛俊坤, 毛 睿
文 渊, 方 芳, 方海明, 石俊俊, 石雪峰, 田爱平, 代志军, 冯 妍, 匡 野, 吕本艳, 朱 颖, 刘 钰, 刘艳丽, 刘蕊蕊, 汲宝兰
汤玉蓉, 孙 芳, 孙 炜, 孙 涛, 孙晓麟, 纪 超, 苏 浩, 苏 强, 李 凯, 李 翔, 李小明, 李小燕, 李云涛, 李其富, 李梦侠
李雯雯, 杨 文, 吴 强, 吴舟桥, 吴敬国, 何 斐, 佟 旭, 余 涛, 余红梅, 张 阳, 张 昀, 张 馨, 陈 峰, 陈本栋, 陈克力
陈其文, 陈俊虎, 林可可, 金 军, 金延武, 周 南, 周 焕, 庞立健, 孟粹达, 赵 茜, 赵 培, 赵香梅, 钟鉴宏, 贺 颖, 秦 杰
桂定坤, 徐 伟, 徐立新, 徐学涛, 徐晓娟, 唐 智, 黄 琴, 黄冰林, 曹 源, 曹文婷, 曹海龙, 龚 泉, 梁洪生, 梁博程, 彭延波
鲁 燕, 曾 薇, 赖天文, 蔡晓波, 廖 莹, 滕金艳, 薛 鹏, 戴世学, 魏 娜, 魏建伟

国际编委(按姓名字母顺序)

Armand Jean-Pierre(法国), Dominique Charron(法国), 曹 阳(美国), 段昌敏(美国), 鞠丽雅(法国), 林永健(美国)
裴安平(英国), 魏婉丽(美国), 杨 辉(澳大利亚)

