

二十碳五烯酸乙酯胶囊降低缺血性心血管事件的研究进展

苏广胜, 庞文跃(中国医科大学附属盛京医院心血管内科, 沈阳 110004)

摘要: 动脉粥样硬化性心血管疾病发病率逐渐上升, 并呈年轻化趋势。血脂异常是动脉粥样硬化发生和进展的重要危险因素。其中甘油三酯水平升高是缺血性心血管事件风险增加的独立危险因素。既往降甘油三酯药物: 贝特类、烟酸和混合 ω -3 多不饱和脂肪酸无明确减少缺血性心血管事件发生的作用, 近年研究发现二十碳五烯酸乙酯胶囊除了可降低甘油三酯水平外, 同时还可通过延缓斑块进展、减小低衰减斑块体积、稳定斑块形态等机制降低缺血性心血管事件的发生率。目前完成的动物实验和临床试验均证明了其有效性、安全性和良好的耐受性。本文主要对二十碳五烯酸乙酯胶囊降低缺血性心血管事件研究的新进展进行综述。

关键词: 二十碳五烯酸乙酯胶囊; 甘油三酯; 缺血性心血管事件

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)12-1655-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.022

引用本文: 苏广胜, 庞文跃. 二十碳五烯酸乙酯胶囊降低缺血性心血管事件的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1655-1660.

Research Progress of Icosapent Ethyl in Reducing Ischemic Cardiovascular Events

SU Guangsheng, PANG Wenyue(Department of Cardiovascular Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

ABSTRACT: The incidence of atherosclerotic cardiovascular disease is gradually increasing, and is showing a younger trend. Dyslipidemia is an important risk factor for the occurrence and progression of atherosclerosis. Among them, elevated triglyceride level is an independent risk factor for increased risk of ischemic cardiovascular events. Previous triglyceride lowering drugs: fibrates, niacin and mixed omega-3 polyunsaturated fatty acids have no clear effect on reducing ischemic cardiovascular events. Recent studies have found that icosapent ethyl could reduce triglyceride levels and also it could reduce the incidence of ischemic cardiovascular events through mechanisms such as delaying plaque progression, reducing low-attenuation plaque volume and stabilizing plaque morphology. Currently completed animal experiments and clinical trials have proved its effectiveness, safety and good tolerability. This article mainly reviews the new progress of icosapent ethyl in reducing ischemic cardiovascular events.

KEYWORDS: icosapent ethyl; triglycerides; ischemic cardiovascular events

近年来, 中国居民生活水平提高, 人口老龄化加剧, 动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)逐渐成为中国居民死亡的主要原因之一。具有 ASCVD 危险因素的患者即便接受了一级或者二级预防治疗, 心血管事件的发生率仍然很高^[1-3]。在接受标准他汀类药物治疗的患者中, 部分患者仍然存在较大的心血管残余风险^[4]。研究表明在这些患者中, 甘油三酯水平(triacylglycerol, TG)升高是缺血性心血管事件风险增加的独立危险因素^[5-7]。一项西班牙的研究显示 TG 每增加 $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 发生严重心血管不良事件的风险增加 4%^[8]。可见, TG 升高与 ASCVD 风险增加相关。目前降低 TG 的药物有贝特类、烟酸和混合 ω -3 多不饱和脂肪酸。研究表明上述药物与他汀类药物联合使用未见明显心血管获益, 未能降低

缺血性心血管事件发生率^[9]。因此临床上需要不良反应发生率低的药物与他汀类药物合用, 并能安全有效降低 TG 以及缺血性心血管事件发生率。2019 年在美国已有处方药品 Vascepa(二十碳五烯酸乙酯胶囊, icosapent ethyl, IPE)应用于临床。由葛俊波院士领衔, 亿腾医药发起, 在国内高 TG 血症患者中进行的 IPE III 期临床研究, 进一步证实了 IPE 在中国患者中的有效性和安全性。IPE 是采用专利技术生产的高纯度二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)单分子处方药。与最大耐受剂量的他汀类药物合用时, 可使 TG 水平升高且合并心血管疾病的成人患者住院风险降低。该药与饮食疗法联合, 可降低重度高 TG 血症成年患者的 TG 水平。本文通过文献查阅对 IPE 降低 TG 的作用机制、有效性、安全性及心血管获益进行综述。

作者简介: 苏广胜, 男, 硕士, 住院医师 E-mail: 1065124513@qq.com

1 IPE 分子结构及药理学作用

IPE 是采用专利技术生产的高纯度二十碳五烯酸乙酯,是一种长链 ω -3 不饱和脂肪酸。IPE 分子结构式见图 1。

IPE 降低 TG 水平的潜在机制包括:抑制酰基辅酶 A: 1,2-二酰基甘油酰基转移酶(diacylglycerolacyltransferase, DGAT),增强 β -氧化,增加脂蛋白脂肪酶活性^[10]。

DGAT 是 TG 合成的限速酶,它的作用是催化 1,2-甘油二酯与脂肪酸酰基生成 TG。IPE 可抑制 DGAT 活性,从而减少肝脏和脂肪组织合成 TG。由于肝细胞不能储存 TG,合成的 TG 需要与载脂蛋白 B100、载脂蛋白 C 等组装成极低密度脂蛋白后分泌入血,因此 IPE 减少了肝脏极低密度脂蛋白的合成和(或)分泌,进而降低血液中 TG 水平。TG 在脂肪酶的作用下分解成甘油和脂肪酸。 β -氧化是脂肪酸分解的核心过程。IPE 可增强 β -氧化,因此其可加速 TG 的分解,进一步降低 TG 水平。脂蛋白脂肪酶是 TG 代谢的关键酶,其主要作用是催化乳糜微粒及极低密度脂蛋白中的 TG 水解,IPE 可增加脂蛋白脂肪酶活性,进而降低 TG 水平。低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是导致 ASCVD 的重要危险因素,IPE 在降低 TG 的过程中,不会升高低密度脂蛋白胆固醇^[11-14]。

IPE 的其他药理学作用包括抗炎、内皮保护、抗心律失常、降低心率和血压以及降低其他致动脉粥样硬化脂质和脂蛋白的作用。

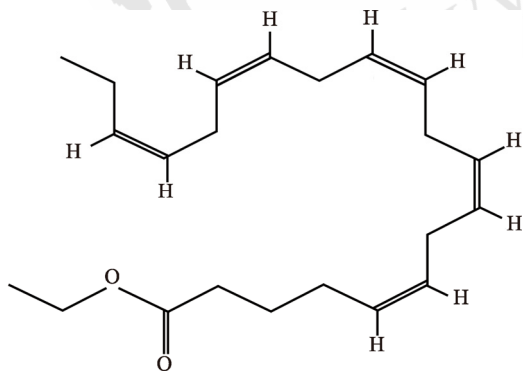


图 1 IPE 分子结构式

Fig. 1 IPE molecular structural formula

2 IPE 的药动学及安全性

在所有临床研究中,IPE 都是随食物或饭后给药。口服给药后,IPE 被去酯化,生成活性代谢物 EPA^[10]。EPA 在小肠吸收,主要通过胸导管淋巴

系统进入体循环。IPE 与血浆 EPA 浓度呈线性和剂量依赖性关系^[15]。给药后约 5 h 血浆 EPA 浓度达到峰值,连续服药第 14 d 达到稳态水平,连续 28 d 每天服用 4 g IPE,稳态下 EPA 最大血药浓度为 $347 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。血浆中的 EPA 大部分与胆固醇酯、TG 和磷脂结合,<1%以未酯化脂肪酸的形式存在,>99%未酯化的 EPA 与血浆蛋白结合。在稳态下,EPA 的平均分配体积约为 88 L ^[10,16]。EPA 主要通过肝脏中的 β -氧化代谢,部分经细胞色素 P450 酶、环氧化酶和脂氧合酶代谢。在稳态下,EPA 的血浆总清除率为 $684 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$,血浆消除半衰期约为 89 h, EPA 不经肾脏排泄^[10,16-17]。

研究发现高剂量 IPE($4 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$)的安全性和耐受性较好。IPE 的 III 期临床试验结果显示,IPE 治疗组($4 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$)及安慰剂组,组间的不良事件发生率和严重程度相关。需要紧急治疗的胃肠急性事件发生率最高,安慰剂组的发生率比治疗组的发生率高。安慰剂组中有 7% 的患者出现腹泻,5% 的患者出现恶心,而治疗组中 1% 的患者出现腹泻,1% 的患者出现恶心。治疗中出现的不良事件大多为轻度至中度,大多数与研究药物无关。在研究过程中没有出现死亡,并且在治疗组中,谷草转氨酶、谷丙转氨酶和肌酸激酶水平、心电图参数和生命体征没有显著变化。此外,与安慰剂组相比,治疗组的空腹血糖水平未见明显改变。治疗组关节疼痛及口咽疼痛发生率高于安慰剂组^[10,18-19]。

3 IPE 的临床心血管获益及机制

3.1 IPE 的临床心血管获益

目前已经有多项研究表明 IPE 除了可降低 TG 外,还可降低缺血性心血管事件发生的风险,相关临床试验见表 1。

日本的 JELIS 研究是一项前瞻性随机试验,它评估了 IPE 预防主要冠状动脉事件的疗效,包括心脏性猝死、致死性和非致死性心肌梗死以及其他非致死性事件,如不稳定性心绞痛等。研究纳入的 18 645 例日本高胆固醇血症患者,平均基线总胆固醇水平为 $7.11 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。研究对象被随机分配到 IPE 治疗组(每次 600 mg,每天 3 次,同时服用他汀类药物)和单一他汀药物治疗组。IPE 治疗组平均基线 TG 水平为 $1.73 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,对照组为 $1.74 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。随访中位时间 4.6 年。研究发现 IPE 治疗组主要心血管终点事件发生率相对降低 19%,与基线 TG 水平无关;在已确诊 ASCVD

表 1 IPE 心血管获益相关临床试验

Tab. 1 IPE cardiovascular benefit-related clinical trial

试验	病例数/例	剂量	主要终点	其他
JELIS	18 645	每次 600 mg, 每天 3 次	心脏性猝死、致死性和非致死性心肌梗死以及其他非致死性事件, 如不稳定性心绞痛 HR(95% CI) 0.81(0.69~0.95)	同时服用他汀类药物
REDUCE-IT	8 179	每次 2 g, 每天 2 次	心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中、冠状动脉血运重建、不稳定性心绞痛 HR(95% CI) 0.75(0.68~0.83)	与安慰剂组(3.9%)相比, IPE 组房颤显著增加(5.3%)
UMIN-CTR	241	每次 1.8 g, 每天 1 次	心血管原因死亡、非致命性心肌梗死、非致命性中风和血管重建 HR(95%CI)0.42(0.21~0.87)	同时服用匹伐他汀 2 mg·d ⁻¹

的患者中, 主要冠状动脉事件的发生率降低 19%, 在有 ASCVD 风险的患者中, 主要冠状动脉事件的发生率降低 18%^[20]。

REDUCE-IT 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心试验, 将 IPE 的效果(每次 2 g, 每天 2 次)与安慰剂(矿物油)进行了比较。研究对象为 ASCVD 患者以及糖尿病且合并至少一种其他 ASCVD 危险因素的患者, 研究对象已服用他汀类药物进行降血脂治疗, 空腹 TG 水平为 135~499 mg·dL⁻¹, LDL-C 水平为 41~100 mg·dL⁻¹。研究的主要终点包括心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中、冠状动脉血运重建、不稳定性心绞痛住院治疗。次要终点包括心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中。患者被随机分配至 IPE 治疗组和安慰剂组。在平均治疗 4.9 年后, IPE 治疗组主要终点及次要终点的总发生率明显降低^[21]。在一级预防和二级预防人群中, IPE 具有稳健、一致的获益^[22]。另外, 研究显示 IPE 还显著减少了首次和总的冠状动脉血运重建事件、冠状动脉血运重建需求以及致命和非致命的缺血事件^[23]。事后探索性分析表明, 无论基线或治疗后的 TG 水平如何, IPE 都表现出心血管获益优势, 对于接受过冠状动脉血管重建术的患者中也是如此^[24]。可见 IPE 改善心血管预后的作用不单纯与 TG 降低有关。

除了上述 2 个大型的研究外, 日本进行了一项小规模、单中心试验(UMIN-CTR), 试验中 241 例急性冠状动脉综合征患者在接受经皮冠状动脉介入治疗后 24 h 内, 以 1:1 的比例随机分配到接受匹伐他汀 2 mg·d⁻¹联合 IPE 1.8 g·d⁻¹的实验组与匹伐他汀 2 mg·d⁻¹单独治疗的对照组。实验组基线 TG 水平为 117 mg·dL⁻¹, 对照组基线 TG 水平为 105 mg·dL⁻¹。1 年后, 与对照组相比, 实验组的主要终点(包括心血管原因死亡、非致命性心肌梗死、非致命性中风和血管重建)发生率较低(9.2% vs 20.2%, HR0.42, 95%CI 0.21~0.87, $P=0.02$)。与对

照组相比, 实验组的心血管相关死亡也显著降低(0.8% vs 4.2%, $P=0.04$)^[25]。由此推测, IPE 可通过一些机制减少不良心血管事件的发生, 如同他汀类药物一样, 不是单一地降低血脂。

因此, 在他汀类药物治疗的基础上, 加用 IPE 除了可进一步降低 TG 水平外, 也可降低缺血性心血管事件, 因此对于危险因素控制良好, 且对于使用标准他汀类药物治疗仍有残余心血管风险的患者, IPE 是一个较好的选择。

3.2 IPE 心血管获益机制

循环 TG 的下降不能解释 IPE 在 JELIS、REDUCE-IT、UMIN-CTR 研究中观察到的心血管获益。研究表明 IPE 可发挥“脂质非依赖性”多效性效应。

3.2.1 延缓斑块进展 斑块负荷与心血管结果相关。IPE 对动脉粥样硬化斑块的影响已经在动物实验及临床试验中进行了评估。在一项对载脂蛋白 E 和 LDL 受体缺陷小鼠(高脂血症小鼠模型)的研究中发现, IPE 抑制了动脉粥样硬化病变的发展^[26]。另一项动物实验表明 IPE 联合他汀类药物治疗可使动脉粥样硬化病变面积减少 51%, 明显优于单独使用 IPE 和他汀类药物组^[27]。临床试验 CHERRY 研究^[28]通过血管内超声比较了 IPE(1.8 mg·d⁻¹)和匹伐他汀(4 mg·d⁻¹)联合治疗与匹伐他汀单独治疗对 6~8 个月内动脉粥样硬化进展的影响。研究结果表明, 与匹伐他汀单独治疗相比, 两药联合治疗使动脉粥样硬化总体积显著减少, 斑块显著消退并趋于稳定, 而且 2 组间 LDL-C、TG 水平无显著差异。

IPE 延缓斑块进展的分子机制与 NF- κ B 介导的信号转导通路有关。NF- κ B 是 Rel 家族的关键转录因子, 存在于所有类型的细胞中, 并参与多种炎症疾病, 包括动脉粥样硬化^[29]。在动脉粥样硬化的各个阶段, 即从动脉粥样硬化斑块形成到斑块破裂, 都可以检测到 NF- κ B 激活介导的信号转导功能障碍^[30]。体外试验表明, IPE 可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator

activated receptor α , PPAR α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)表达,明显阻止 NF- κ B 活化,进而抑制下游级联反应-炎症因子的表达,如与动脉粥样硬化相关的白细胞介素-18^[26,31-32]。

因此 IPE 可在他汀类药物治疗的基础上进一步减缓斑块的进展,同时凸显了 IPE “脂质非依赖性”多效性效应,也进一步说明了 IPE 心血管获益的机制。

3.2.2 减小低衰减斑块体积 低衰减斑块与斑块易损性及心肌梗死的发生有关。EVAPORATE 研究^[33]通过冠状动脉非创伤性血管成像技术(CT angiography, CTA)评估斑块特性,进一步评估 IPE 4 g·d⁻¹ 联合他汀类药物对北美地区冠心病患者动脉粥样硬化斑块的影响。纳入患者的 TG 水平为 200~499 mg·dL⁻¹, LDL-C 水平为 40~115 mg·dL⁻¹。主要终点是冠状动脉低衰减斑块体积的变化(CTA 测量)。研究结果显示 IPE 联合他汀药物治疗低衰减斑块的体积缩小 17%,相比安慰剂组显著减小了高 TG 患者的冠状动脉斑块。可见, IPE 可通过降低低衰减斑块的体积来预防心肌梗死的发生,从而改善心血管预后。

3.2.3 稳定斑块形态 斑块形态不规则、脂质含量过高、炎症细胞浸润增加会导致斑块稳定性差,容易发生破裂,从而发生急性缺血性心血管事件。易损斑块的特点之一是胶原含量和平滑肌细胞数量减少。动物实验表明用 IPE 处理的小鼠的动脉粥样硬化斑块具有稳定的形态,包括脂质沉积较少、巨噬细胞积累减少、平滑肌细胞以及胶原含量增加。其分子机制为 IPE 可抑制血管细胞黏附因子、细胞间黏附分子、单核细胞趋化蛋白-1 的表达以及抑制巨噬细胞产生基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP),从而实现对内皮细胞的抗炎作用^[26]。因此 IPE 可通过稳定斑块形态,改善斑块成分实现稳定斑块的作用,减少缺血性心血管事件。这从另一方面解释了 IPE “脂质非依赖性”多效性效应。

3.2.4 增加斑块纤维帽厚度 易损斑块的另一特征是纤维帽变薄,与心脏不良事件相关。巨噬细胞产生的 MMP 可使纤维帽变薄并易于断裂。既往一项研究通过光学相干断层扫描评估冠心病患者冠状动脉斑块特征,研究表明 IPE 可增加纤维斑块纤维帽厚度。其机制是 IPE 可抑制巨噬细胞产生

MMP,避免纤维斑块纤维帽变薄,增加斑块稳定性,降低斑块破裂风险,进而减少急性冠脉综合征的发生,降低缺血性心血管事件的发生率^[26,34]。IPE 抑制巨噬细胞产生 MMP 的分子机制也与 NF- κ B 介导的信号转导通路有关,IPE 上调 PPAR- γ 表达,抑制 NF- κ B 活化,进而抑制下游级联反应 MMP 的生成^[32]。

3.2.5 抗栓作用 花生四烯酸是一种 ω -6 脂肪酸,在血小板功能中起着不可或缺的作用。花生四烯酸被环氧化酶氧化生成前列腺素和血栓素,包括促进血小板活化的血栓素 A₂。IPE 可以整合到血小板膜中,替代花生四烯酸。在 IPE 作用下产生血栓素 A₃,而非血栓素 A₂。其与血栓素 A₂ 相比,血小板活化作用更弱。随着 IPE/花生四烯酸比率的增加,功能性血栓素 A₂ 减少,从而发挥抗血栓形成的作用^[35]。另外, IPE 与他汀类药物联合使用,还能促进内皮细胞释放一氧化氮,一氧化氮是有效的小血小板抑制剂^[36]。此外,还有几项临床试验证明了 IPE 的抗血栓形成作用。在一项研究中,将低剂量阿司匹林耐药的参与者随机分配到全剂量阿司匹林组和低剂量阿司匹林联合 IPE 组。研究表明与使用全剂量阿司匹林治疗的参与者相似,用 IPE 和低剂量阿司匹林联合治疗的参与者同样表现出血小板活性降低^[37]。在另一项研究中,接受经皮冠状动脉介入治疗的稳定型冠心病参与者被随机分配到接受阿司匹林联合氯吡格雷的双重抗血小板治疗组和双重抗血小板治疗组加 1 g IPE 治疗组,研究发现联合 IPE 治疗参与者的血小板对氯吡格雷的反应更好^[38]。由此可见 IPE 可减弱血小板的功能,降低血栓形成的风险,从而减少急性冠脉缺血事件的发生。

3.2.6 其他潜在的机制 炎症是动脉粥样硬化发生和进展的潜在驱动因素,研究证明 IPE 可以减少巨噬细胞的积累和局部炎症标记物,还可以降低循环中炎症标记物水平,如高敏 C 反应蛋白。可见 IPE 可通过抑制炎症反应防止动脉粥样硬化的发生和进展,其机制仍涉及 NF- κ B 通路^[39-40]。氧化低密度脂蛋白摄取在动脉粥样硬化进展过程中发挥重要作用, IPE 参与了减少氧化低密度脂蛋白摄取的信号通路,从而减缓动脉粥样硬化的进展^[41]。氧化应激、内皮功能障碍均是发生缺血性心血管事件的因素。研究表明 IPE 还具有抗氧化、改善内皮功能作用,进而减少缺血性心血管

事件发生^[42-43]。

4 小结

IPE 可以有效地降低 TG, 而且它相对安全, 耐受性好。临床研究明确表明其可发挥“脂质非依赖性”多效性效应。IPE 通过延缓斑块进展、减小低衰减斑块体积、稳定斑块形态等机制降低缺血性心血管事件的发生率, 因此对于高 TG 的 ASCVD 成年患者, IPE 提供了新的降低 TG 的治疗途径。中国已经完成的临床 III 期研究证明 IPE 可显著降低 TG, 改善多种脂质, 而不会显著升高 LDL-C, 且具有良好的安全性及耐受性。国内对于 IPE 改善心血管预后的大规模临床研究还未进行, 因此评估 IPE 心血管获益的研究需要进一步实施。如果接下来的试验得出的结果与国外一致, IPE 有望成为开创性降 TG 药物。

REFERENCES

- [1] BHATT D L, EAGLE K A, OHMAN E M, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis[J]. JAMA, 2010, 304(12): 1350-1357.
- [2] NAMBI V, BHATT D L. Primary prevention of atherosclerosis: Time to take a selfie? [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(24): 2992-2994.
- [3] VADUGANATHAN M, VENKATARAMANI A S, BHATT D L. Moving toward global primordial prevention in cardiovascular disease: The heart of the matter[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(14): 1535-1537.
- [4] CANNON C P, BRAUNWALD E, MCCABE C H, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2004, 350(15): 1495-1504.
- [5] NICHOLS G A, PHILIP S, REYNOLDS K, et al. Increased cardiovascular risk in hypertriglyceridemic patients with statin-controlled LDL cholesterol[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(8): 3019-3027.
- [6] NICHOLS G A, PHILIP S, REYNOLDS K, et al. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(2): 366-371.
- [7] TOTH P P, GRANOWITZ C, HULL M, et al. High triglycerides are associated with increased cardiovascular events, medical costs, and resource use: A real-world administrative claims analysis of statin-treated patients with high residual cardiovascular risk[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(15): e008740. Doi: 10.1161/JAHA.118.008740.
- [8] CASTAÑER O, PINTÓ X, SUBIRANA I, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(23): 2712-2724.
- [9] GANDA O P, BHATT D L, MASON R P, et al. Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(3): 330-343.
- [10] LI D, WANG D X. Clinical researches of ω -3 polyunsaturated fatty acids in improving prognosis in Cardiovascular diseases[J]. Med Sci J Cent South China(中南医学科学杂志), 2020, 48(6): 655-659.
- [11] RUSTAN A C, NOSSEN J O, CHRISTIANSEN E N, et al. Eicosapentaenoic acid reduces hepatic synthesis and secretion of triacylglycerol by decreasing the activity of acyl-coenzyme A: 1, 2-diacylglycerol acyltransferase[J]. J Lipid Res, 1988, 29(11): 1417-1426.
- [12] HARRIS W S, BULCHANDANI D. Why do Omega-3 fatty acids lower serum triglycerides?[J]. Curr Opin Lipidol, 2006, 17(4): 387-393.
- [13] ISHIDA T, OHTA M, NAKAKUKI M, et al. Distinct regulation of plasma LDL cholesterol by eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in high fat diet-fed hamsters: Participation of cholesterol ester transfer protein and LDL receptor[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2013, 88(4): 281-288.
- [14] BAYS H E, BRAECKMAN R A, BALLANTYNE C M, et al. Icosapent ethyl, a pure EPA Omega-3 fatty acid: Effects on lipoprotein particle concentration and size in patients with very high triglyceride levels(the MARINE study)[J]. J Clin Lipidol, 2012, 6(6): 565-572.
- [15] BRAECKMAN R A, MANKU M S, BAYS H E, et al. Icosapent ethyl, a pure EPA Omega-3 fatty acid: Effects on plasma and red blood cell fatty acids in patients with very high triglyceride levels(results from the MARINE study)[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2013, 89(4): 195-201.
- [16] BRAECKMAN R A, STIRTAN W G, SONI P N. Pharmacokinetics of eicosapentaenoic acid in plasma and red blood cells after multiple oral dosing with icosapent ethyl in healthy subjects[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2014, 3(2): 101-108.
- [17] ARNOLD C, KONKEL A, FISCHER R, et al. Cytochrome P450-dependent metabolism of Omega-6 and Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids[J]. Pharmacol Rep, 2010, 62(3): 536-547.
- [18] BAYS H E, BALLANTYNE C M, KASTELEIN J J, 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.
- [19] BALLANTYNE C M, BAYS H E, KASTELEIN J J, 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.
- [20] 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.

- [21] BHATT D L, STEG P G, 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.
- [22] BHATT D L, STEG P G, MILLER M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia[J]. N Engl J Med, 2019, 380(1): 11-22.
- [23] PETERSON B E, BHATT D L, STEG P G, et al. Reduction in revascularization with icosapent ethyl: Insights from REDUCE-IT revascularization analyses[J]. Circulation, 2021, 143(1): 33-44.
- [24] BHATT D L, STEG P G, MILLER M, et al. Reduction in first and total ischemic events with icosapent ethyl across baseline triglyceride tertiles[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(8): 1159-1161.
- [25] NOSAKA K, MIYOSHI T, IWAMOTO M, et al. Early initiation of eicosapentaenoic acid and statin treatment is associated with better clinical outcomes than statin alone in patients with acute coronary syndromes: 1-year outcomes of a randomized controlled study[J]. Int J Cardiol, 2017(228): 173-179.
- [26] MATSUMOTO M, SATA M, FUKUDA D, et al. Orally administered eicosapentaenoic acid reduces and stabilizes atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice[J]. Atherosclerosis, 2008, 197(2): 524-533.
- [27] SALIC K, MORRISON M C, VERSCHUREN L, et al. Resolvin E1 attenuates atherosclerosis in absence of cholesterol-lowering effects and on top of atorvastatin[J]. Atherosclerosis, 2016(250): 158-165.
- [28] 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.
- [29] LI Q T, VERMA I M. NF-kappaB regulation in the immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(10): 725-734.
- [30] PAMUKCU B, LIP G Y H, SHANTSILA E. The nuclear factor: Kappa B pathway in atherosclerosis: A potential therapeutic target for atherothrombotic vascular disease[J]. Thromb Res, 2011, 128(2): 117-123.
- [31] GRANDJEAN-LAQUERRIERE A, ANTONICELLI F, GANGLOFF S C, et al. UVB-induced IL-18 production in human keratinocyte cell line NCTC 2544 through NF-kappaB activation[J]. Cytokine, 2007, 37(1): 76-83.
- [32] BHAT O M, KUMAR P U, RAO K R, et al. *Terminalia arjuna* prevents Interleukin-18-induced atherosclerosis via modulation of NF-kB/PPAR- γ -mediated pathway in Apo E^{-/-} mice[J]. Inflammopharmacology, 2018, 26(2): 583-598.
- [33] BUDOFF M J, BHATT D L, 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.
- [34] NISHIO R, SHINKE T, OTAKE H, et al. Stabilizing effect of combined eicosapentaenoic acid and statin therapy on coronary thin-cap fibroatheroma[J]. Atherosclerosis, 2014, 234(1): 114-119.
- [35] ADILI R, HAWLEY M, HOLINSTAT M. Regulation of platelet function and thrombosis by Omega-3 and Omega-6 polyunsaturated fatty acids[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2018, 139: 10-18.
- [36] MASON R P, DAWOUD H, JACOB R F, et al. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin[J]. Biomed Pharmacother, 2018(103): 1231-1237.
- [37] LEV E I, SOLODKY A, HAREL N, et al. Treatment of aspirin-resistant patients with Omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(2): 114-121.
- [38] GAJOS G, ROSTOFF P, UNDAS A, et al. Effects of polyunsaturated Omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The OMEGA-PCI(OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(16): 1671-1678.
- [39] YAMANO T, KUBO T, SHIONO Y, et al. Impact of eicosapentaenoic acid treatment on the fibrous cap thickness in patients with coronary atherosclerotic plaque: An optical coherence tomography study[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(1): 52-61.
- [40] BAYS H E, BALLANTYNE C M, BRAECKMAN R A, et al. Icosapent ethyl, a pure ethyl ester of eicosapentaenoic acid: Effects on circulating markers of inflammation from the MARINE and ANCHOR studies[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2013, 13(1): 37-46.
- [41] BÄCK M, YURDAGUL A, TABAS I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: Mediators and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(7): 389-406.
- [42] PRESTON M R. New insights into mechanisms of action for Omega-3 fatty acids in atherothrombotic cardiovascular disease[J]. Curr Atheroscler Rep, 2019, 21(1): 2.
- [43] MOZAFFARIAN D, WU J H Y. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(20): 2047-2067.

收稿日期: 2021-09-08

(本文责编: 蔡珊珊)