

ω -3 多不饱和脂肪酸补充剂对动脉硬化防治效的 Meta 分析

李琳¹, 冯艳红², 孟岚¹, 荀芳¹, 李慧¹

(1.宁夏回族自治区人民医院健康管理中心,宁夏银川市 750021;2.银川市中医医院病案室,宁夏银川市 750001)

[关键词] 动脉硬化; ω -3 多不饱和脂肪酸; 脉搏波传导速度; Meta 分析

[摘要] **目的** 系统评价 ω -3 多不饱和脂肪酸补充剂在防治动脉硬化中的效果。**方法** 计算机搜索中英文数据库,检索从建库至 2017 年 8 月 14 日发表的相关文献。纳入口服 ω -3 多不饱和脂肪酸补充剂与安慰剂防治动脉硬化的试验性研究,不限定剂量和样本特征,由两位研究人员独立评价研究质量及提取资料后交叉核对,采用 RevMan 5.3 软件对各指标进行数据合并分析。**结果** 纳入 12 项研究 1325 例样本,12 项研究中 10 个为平行设计试验,2 个为交叉试验。Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,口服 ω -3 多不饱和脂肪酸补充剂可以降低肱-踝脉搏波传导速度、C 反应蛋白,差异有统计学意义($P<0.05$);但对白细胞介素 6、脂联素、瘦素的干预效果不明显,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 口服 ω -3 多不饱和脂肪酸补充剂可能有降低大动脉和中动脉动脉硬化程度及改善炎症反应的作用。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Meta analysis of the efficacy of ω -3 polyunsaturated fatty acid supplement on arteriosclerosis

LI Lin¹, FENG Yanhong², MENG Lan¹, XUN Fang¹, LI Hui¹

(1. Health Management Center, Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital, Yinchuan, Ningxia 750021, China; 2. Medical Records Department, Yinchuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yinchuan, Ningxia 750001, China)

[KEY WORDS] arteriosclerosis; ω -3 polyunsaturated fatty acid; pulse wave velocity; Meta analysis

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate systematically the efficacy of ω -3 polyunsaturated fatty acid supplement in the prevention and treatment of arteriosclerosis. **Methods** Chinese and foreign language databases from their establishment date to August 14th 2017 were systematically searched for adult human clinical trials to investigate the effects of ω -3 polyunsaturated fatty acid supplements on arteriosclerosis. Experimental study of oral ω -3 polyunsaturated fatty acid supplement and placebo were included in the prevention and treatment of arteriosclerosis. No limits were set on dosage sizes or sample characteristics. The research quality and data were evaluated and cross checked by two researchers independently. Meta analysis was carried out using RevMan 5.3 software. **Results** 12 studies involving 1325 people were included, including 10 parallel tests and 2 cross tests. The Meta analysis showed that the oral ω -3 polyunsaturated fatty acid supplements could reduce the brachial-ankle pulse wave velocity and the C-reactive protein compared with placebo, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). However, the effects of oral ω -3 polyunsaturated fatty acid supplement on interleukin-6, adiponectin and leptin were not significant, and the differences were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Oral ω -3 polyunsaturated fatty acid supplements may have the efficacy of reducing the degree of arteriosclerosis and improving the inflammatory response in large and middle arteries.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作为缺血性心脑血管疾病的主要病理基础^[1]严重危害着人类的健康。对于 As 防治的研究很多,其中有研究显示口服 ω -3 多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty

acid, ω -3PUFA)补充剂有利于减少动脉僵硬,对防治心血管疾病有益^[2-4]。在检测动脉硬化方面,作为非侵入性方法的代表,脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)被认为是测量动脉硬化的金标

[收稿日期] 2017-12-12

[修回日期] 2018-03-09

[作者简介] 李琳,硕士研究生,主治医师,研究方向为慢病管理与研究, E-mail 为 1985502043@qq.com。通信作者孟岚,主任护师,研究方向为健康管理, E-mail 为 lilidm@126.com。

准^[5]。目前,ω-3PUFA 补充剂对于动脉硬化的影响国内尚未见报道,因此,我们利用 Meta 分析的方法研究口服 ω-3PUFA 补充剂对 PWV 的影响,综合评估 ω-3PUFA 对动脉硬化防治的效果。同时,考虑到炎症反应在动脉硬化和冠心病的发生发展过程中的重要作用及 ω-3PUFA 可能具有的抗炎作用^[6],我们将 ω-3PUFA 对于相关炎症因子的作用效果一并研究,进一步探讨 ω-3PUFA 对动脉硬化作用的机制,以期今后的临床工作提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

计算机检索 Pub-Med、ISI Web of Knowledge、The Cochrane Library、维普期刊、万方及中国知网 CNKI 数据库,从建库至 2017 年 8 月 14 日相关的中英文文献。检索词:英文检索词: omega-3、ω-3PUFA、n-3PUFAs、n-3polyunsaturated fatty acids、essential fatty acids、eicosapentaenoic acid、docosahexaenoic acid、α-linolenic acid、fish oil、DHA、EPA、ALA、arterial stiffness、wave reflections、pulse wave velocity、PWV、aortic stiffness、arterial compliance、atherosclerosis;中文检索词:鱼油、不饱和脂肪酸、动脉硬化、血管弹性、脉搏波传导速度。所有检索均采用主题词 [MEDLINE (Mesh)] 与自由词相结合的方式,并根据具体数据库进行调整,此外追踪相关综述和已纳入文献的参考文献并进行手动检索,补充可能纳入的文献。

1.2 文献纳入标准

①研究设计类型:公开发表的临床试验研究;②研究对象:年龄>18 岁的成年男性或女性;③干预措施:干预组:口服 ω-3PUFA 补充剂,剂量、样本特征及随访时间不限;对照组:不限干预方式;④观察指标:主要结局指标必须包含 PWV 值,检测方法不限;次要指标至少包括以下其中一项:C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、脂联素 (adiponectin)、瘦素 (leptin)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)。

1.3 文献排除标准

①不符合纳入标准的文献;②妊娠期妇女;③干预组仅通过增加鱼类摄入量而无口服 ω-3PUFA 补充剂干预的研究;④研究不含指定的结局指标或数据不完整的文献;⑤持续时间<2 周的研究。

1.4 文献筛选与资料提取

数据由 2 位研究人员独立提取,意见不一致时

由第三方讨论解决,如有需要与文献通讯作者联系补充缺乏的信息资料。提取内容包括第一作者的姓名、出版年份、随机分配到每组的人数、参与者的平均年龄、女性所占比例、国家、基线体重指数 (body mass index, BMI)、纳入人群种类、口服补充剂的种类、干预剂量、干预持续时间、混杂因素 (主要为饮食及运动)、副作用。

1.5 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究的质量评价按照 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入试验的质量进行评估。采用 GRADEpro 3.6 软件进行质量评价分级,由 2 位研究者根据证据质量结合研究主题得出证据等级及推荐等级,分为“高级、中级、低级和极低级”4 级,如遇分歧则提请第 3 位研究者并通过讨论达成一致。

1.6 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析并绘制森林图,计量资料采用加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 作为统计量。异质性检验采用 I^2 , 当各研究结果存在异质性时 ($I^2 < 50\%$, $P > 0.10$), 采用固定效应模型进行分析;当各研究之间有统计学异质性时 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.10$), 采用随机效应模型进行分析,并根据异质性可能产生的原因进行亚组分析及敏感性分析。

2 结果

2.1 纳入文献

初检出相关文献 474 篇,通过文献管理软件 (Note Express 2.0) 剔除重复的文献 33 篇,阅读文题及摘要排除非干预性研究、干预措施不符合纳入标准的文献 406 篇,初步纳入 35 篇相关文献,进一步查阅全文,排除没有提供所需结果的文献 18 篇、文献综述 3 篇、来自于相同研究的文献 2 篇,最终纳入 12 篇文献 (图 1)。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 12 项试验^[7-18],发布时间从 2005 年至 2016 年,涉及中国、日本、英国、美国、巴西、丹麦 6 个国家。各研究的样本大小从 20 人至 453 人,持续时间从 2 月至 12 月不等。12 项试验中 10 项为平行设计试验,2 项^[10,17]为交叉试验研究。干预的方式主要为干预组给予口服鱼油补充剂 (EPA 和/或 DHA, ALA),剂量从每天 1.8 g 到 4.0 g 不等;对照组基本是服用同等剂量的安慰剂,仅 Tomiyama 等 2005^[9]为饮食控制, Venturini 等 2015^[8]为无任何干

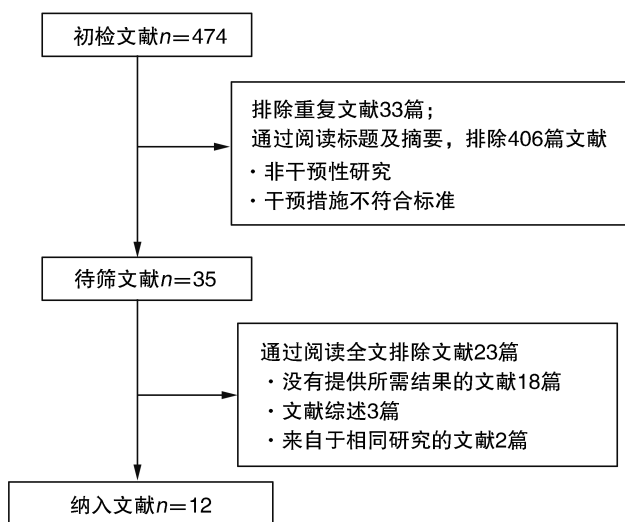


图 1. 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

预;安慰剂成分包括玉米油(主要由亚油酸酯、油酸酯和棕榈酸酯组成)、橄榄油(油酸和亚油酸)或大豆油。PWV检测包含2种方式:采用颈-股脉搏波传导速度(carotid-femoral PWV, cfPWV)有3项研究,采用肱-踝脉搏波传导速度(brachial-ankle PWV,

baPWV)有4项研究。纳入文献的基本特征见表1。

2.3 纳入研究的质量评价

纳入的12项研究,均在文中提及“随机”,但仅有4项描述了具体的随机方法(3项使用了电脑分配随机号码法,1项采用生日日期的半随机方法);分配隐藏方案方面,仅有3项研究进行了描述;在盲法评定方面,7项研究为双盲,4项为单盲, Venturini等2015^[8]研究中虽然说明为单盲,但因对照组为保持饮食结构不变而非安慰剂,我们认为对其实施盲法是不切实际的,所以存在高风险;数据完整性方面,5项研究数据报告不完整且未对缺失原因进行说明;在选择性报告方面,考虑到交叉试验中存在着后遗效应,且在第2阶段有受试者退出的高风险,对于纳入2项^[10,17]交叉试验采用第1阶段的数据进行合并计算,因此存在着数据选择性,评定为高风险;混杂因素方面,考虑到饮食、运动、药物对结果的影响作用,在评定中如果试验在干预前后有这3个方面的变化即被认为有其他偏倚,因此,有4项研究存在明显的混杂因素。纳入研究的方法学质量评价见图2。

表 1. 纳入研究的基本特征

Table 1. Baseline characteristics of included studies

作者及年份	n (I/C)	年龄 (岁)	女性比例 (%)	国家	BMI (kg/m ²)	干预 人群	干预方式 (剂量、种类)	干预 时间	副作用
Ballantyne 等 2012 ^[7]	I:226 C:227	I:61.1±10.03 C:61.2±10.05	I:39 C:38	美国	I:32.7±4.99 C:33.0±5.0	心血管高危人群	I:EPA 4 g/d C:安慰剂(成份不详)	3月	安全且耐受性良好,无不良反应
Venturini 等 2015 ^[8]	I:21 C:42	I:52.8±7.8 C:51.7±8.2	I:85.71 C:78.57	巴西	I:32.66 C:37.7	代谢综合征	I:鱼油 3 g/d C:无任何干预	3月	无数据
Tomiyama 等 2005 ^[9]	I:40 C:44	I:65±2 C:64±2	I:45 C:56.82	日本	I:22.8±0.5 C:23±0.7	心血管高危人群	I:EPA 1.8 g/d C:饮食控制	12月	无数据
Mackay 等 2011 ^[10]	I:73 C:77	无数据	I:32 C:28.8	英国	无数据	外周血管病	I:EPA+DHA 1.8 g/d C:棕榈油+大豆油	2月	有胃肠道副作用
Krantz 等 2015 ^[11]	I:27 C:35	I:62.3±9.7 C:60.2±10.8	I:67 C:63	美国	I:33.9±8.6 C:31.5±7.1	心血管高危人群	I:EPA+DHA 3.36 g/d C:安慰剂(玉米油)	3月	无数据
Spencer 等 2013 ^[12]	I:19 C:14	I:48.8±2.3 C:53.3±2.2	I:68.42 C:64.28	美国	I:33.4±2.3 C:33.4±1.1	代谢综合征或糖尿病前期	I:鱼油 4 g/d C:安慰剂(玉米油)	3月	无胃肠道不良反应
Satoh 等 2009 ^[13]	I:46 C:46	I:51.3±2.1 C:52.2±2.1	I:56.5 C:58.7	日本	I:30.0±0.7 C:30.0±0.6	代谢综合征	I:EPA 1.8 g/d C:安慰剂(成份不详)	3月	无数据
Gomes 等 2015 ^[14]	I:10 C:10	I:47±8.4 C:50.1±5.8	I:40 C:40	巴西	I:28.3±1.9 C:30.9±2.5	2型糖尿病	I:ALA 3 g/d C:安慰剂(成份不清)	2月	无数据
Kristensen 等 2016 ^[15]	I:68 C:60	I:53.2±11.4 C:50.7±11.7	I:40 C:43	丹麦	I:28.6±5.7 C:28.0±5.0	银屑病性关节炎	I:EPA+DHA 3 g/d C:安慰剂(橄榄油)	6月	有轻度胃肠道不良反应
Sanders 等 2011 ^[16]	I:80 C:71	I:55 C:55	I:75.0 C:61.4	英国	I:24~27 C:25~28	40~70岁正常人	I:EPA+DHA 1.8 g/d C:安慰剂(橄榄油)	12月	无数据
Dimitris 等 2014 ^[17]	I:15 C:14	44.31±12.23	48.28	美国	28.29±3.24	代谢综合征患者	I:EPA+DHA 2 g/d C:安慰剂(成份不详)	3月	无数据
Li 等 2012 ^[18]	I:29 C:31	I:51.83±12.02 C:53.61±12.09	I:55.17 C:48.39	中国	I:22.72±3.43 C:22.93±3.4	冠心病患者	I:EPA+DHA 3 g/d C:安慰剂(大豆油)	3月	无数据

I:干预组;C:对照组。EPA:二十碳五烯酸;DHA:二十二碳六烯酸;ALA:a-亚麻酸。

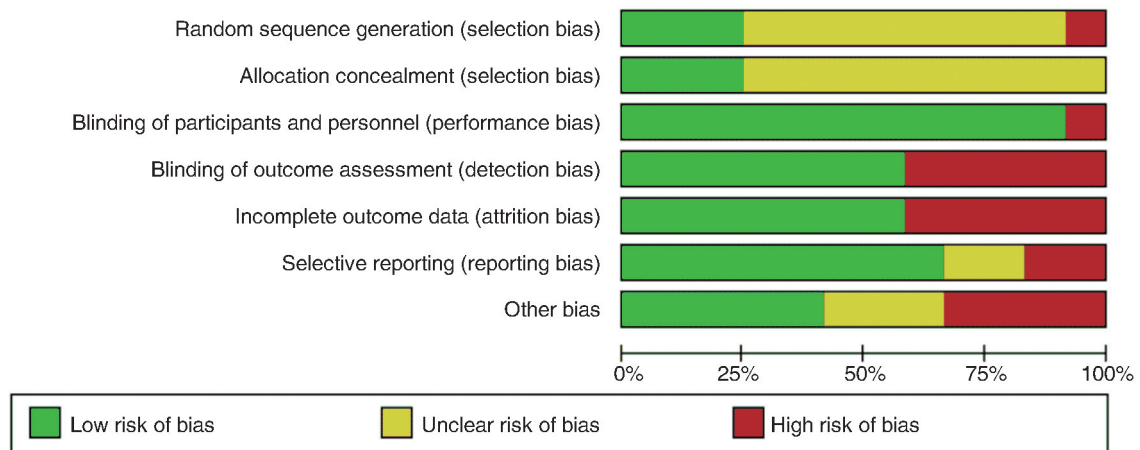


图 2. 纳入文献的质量评价
Figure 2. Quality assessment of included studies

2.4 Meta 分析的结果

2.4.1 主要指标 PWV 7 项研究^[9,11,13,15-18] 606 例研究对象中,其纳入研究结果之间存在明显异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 96\%$),经随机效应模型进行

Meta 合并分析显示,干预组实验前后 PWV 变化与对照组比较差异有统计学意义[$WMD = -0.41$, 95% $CI(-0.70, -0.11)$, $P = 0.007$]。结果见图 3。

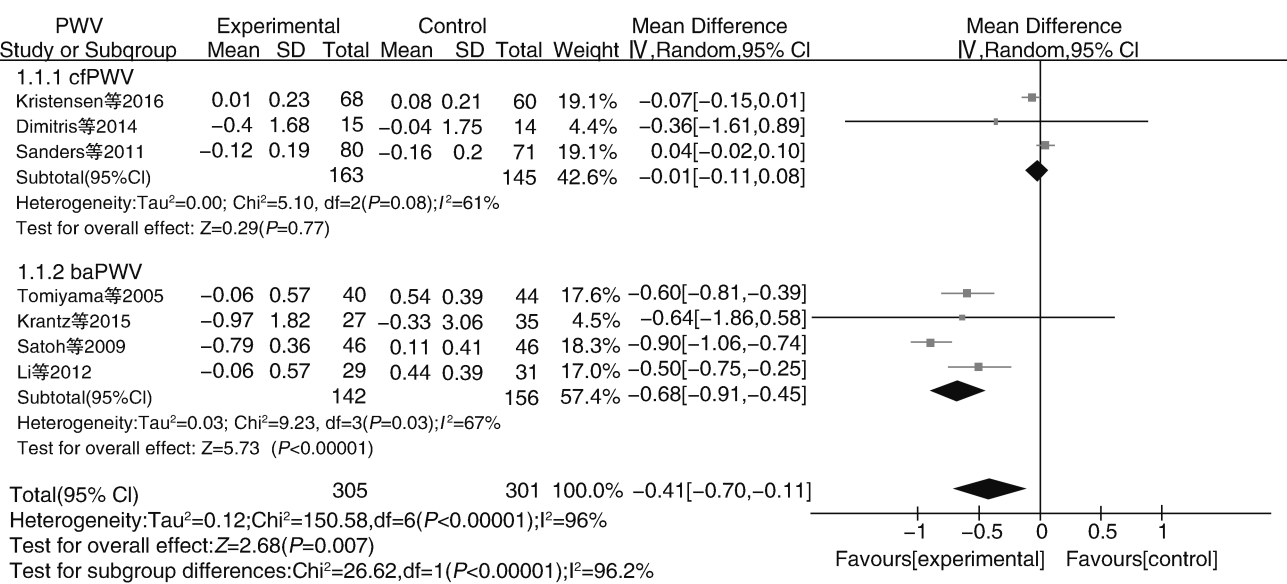


图 3. 干预组与对照组 PWV 比较
Figure 3. Comparison of PWV between intervention group and control group

2.4.2 次要指标分析 ① CRP: 7 项研究^[7-8,10-11,13-14,16] 的 991 例研究对象中,其纳入研究结果之间存在异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 87\%$),经随机效应模型进行 Meta 合并分析显示,干预组实验前后 CRP 变化与对照组比较差异有统计学意义[$WMD = -0.43$, 95% $CI(-0.75, -0.11)$, $P = 0.009$;图 4]。② TNF- α : 2 项研究^[12,14] 的 53 例研究对象中,其纳入研究结果之间无异质性($P = 0.85$, $I^2 = 0\%$),经固定

效应模型进行 Meta 合并分析显示,干预组实验前后 TNF- α 变化与对照组比较差异有统计学意义[$WMD = 10.93$, 95% $CI(8.55, 13.31)$, $P < 0.00001$;图 4]。③ IL-6: 4 项研究^[10,12,14,17] 的 232 例研究对象中,其 IL-6 的纳入研究结果之间无异质性($P = 0.08$, $I^2 = 56\%$),经随机效应模型进行 Meta 合并分析显示,干预组实验前后 IL-6 变化与对照组比较差异无统计学意义[$WMD = -0.09$, 95% $CI(-0.49, 0.31)$, $P =$

0.67;图 4]。

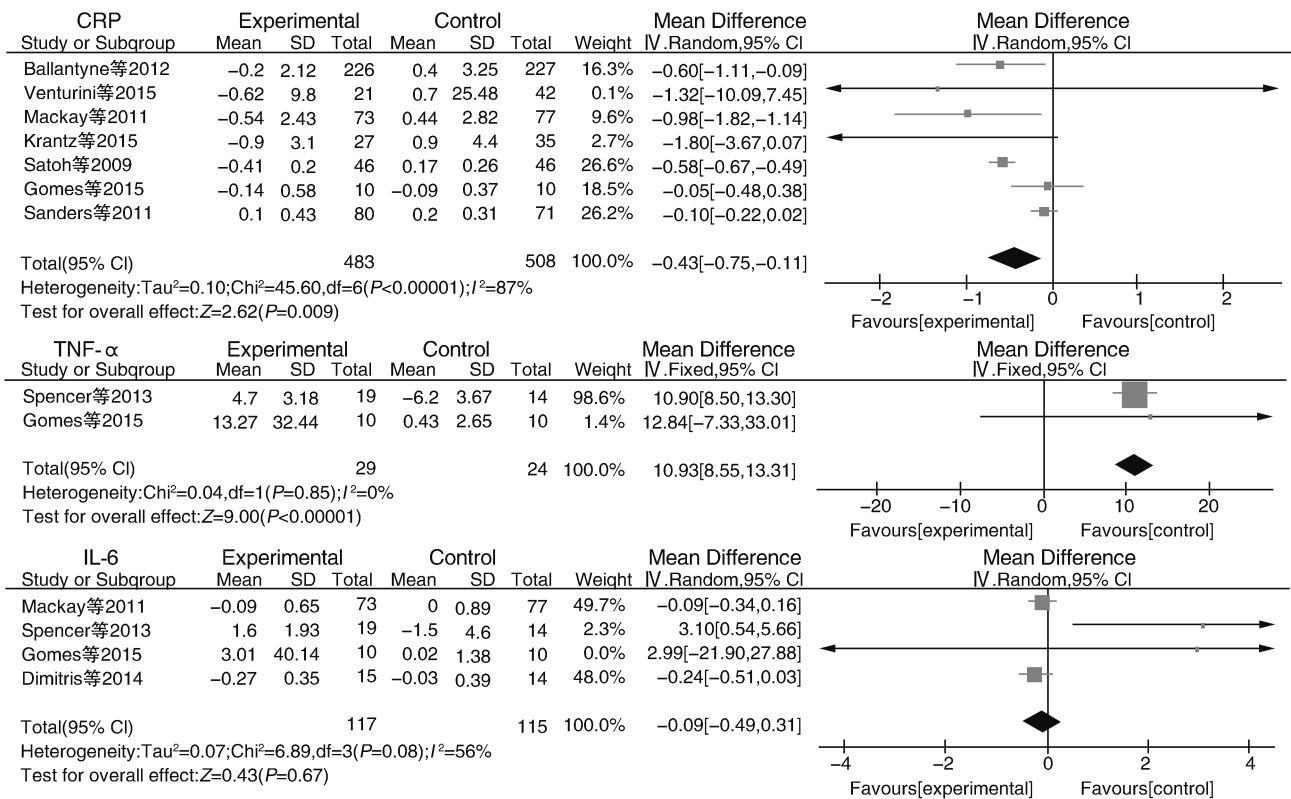


图 4. 干预组与对照组 CRP、TNF-α、IL-6 比较

Figure 4. Comparison of CRP, TNF-α and IL-6 between intervention group and control group

④Adiponectin: 4 项研究^[11-12, 13-14]的 207 例研究对象中, 其纳入研究结果之间存在异质性 ($P=0.04$, $I^2=65%$), 经随机效应模型进行 Meta 合并分析结果提示, 干预组实验前后 Adiponectin 变化与对照组比较差异无统计学意义 [WMD = 0.16, 95% CI (-0.45, 0.77), $P=0.61$; 图 5]。⑤Leptin: 2 项研究^[12-13]的

125 例研究对象中, 其纳入研究结果之间存在异质性 ($P=0.07$, $I^2=69%$), 经随机效应模型进行 Meta 合并分析显示, 干预组实验前后 Leptin 的变化与对照组比较差异无统计学意义 [WMD = -2.82, 95% CI (-7.41, 1.76), $P=0.23$; 图 5]。

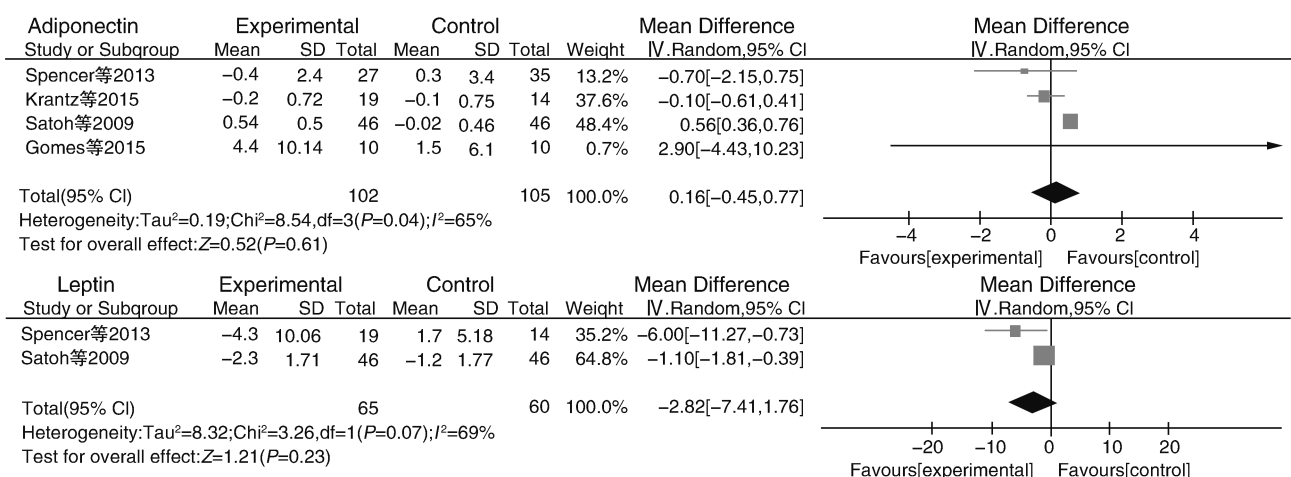


图 5. 干预组与对照组脂联素和瘦素的比较

Figure 5. Comparison of Adiponectin and Leptin between intervention group and control group

2.5 异质性与敏感性分析

在主要研究结果中, PWV 存在明显异质性, 考虑 PWV 测量方法多样, 按照目前常用的测量方法 cfPWV 和 baPWV 分 2 个亚组进行分析显示: 采用 cfPWV 方法有 3 项研究^[15-17], 合并数据后其纳入研究结果之间异质性明显下降($P=0.08, I^2=61\%$), 经随机效应模型进行 Meta 分析显示: 干预组实验前后 cfPWV 变化与对照组比较差异无统计学意义[WMD = -0.01, 95% CI (-0.11, 0.08), $P=0.77$]; 采用

baPWV 方法有 4 项研究^[9,11,13,18], 合并数据后其纳入研究结果之间异质性明显下降($P=0.03, I^2=67\%$), 经随机效应模型进行 Meta 合并分析显示: 干预组实验前后 baPWV 变化与对照组比较差异有统计学意义[WMD = -0.68, 95% CI (-0.91, -0.45), $P<0.00001$]。对评价的 6 项指标采用随机效应模型与固定效应模型转换的方法进行敏感性分析, PWV、CRP、TNF- α 、IL-6 结果一致, 稳定性好; Adiponectin、Leptin 结果不一致, 稳定性差(表 2)。

表 2. 敏感性分析结果

Table 2. The results of sensitivity analysis

结局指标	I^2 (%)	固定效应模型 M-H, Fixed WMD (95%CI)	P	随机效应模型 M-H, Random WMD (95%CI)	P
PWV	96	-0.12 (-0.16, -0.07)	0.00001	-0.41 (-0.70, -0.11)	0.007
CRP	87	-0.39 (-0.47, -0.32)	0.00001	-0.43 (-0.75, -0.11)	0.009
TNF- α	0	10.93 (8.55, 13.31)	0.00001	10.93 (8.55, 13.31)	0.00001
IL-6	56	-0.14 (-0.32, 0.04)	0.130	-0.09 (-0.49, 0.31)	0.670
Adiponectin	65	0.46 (0.28, 0.64)	0.00001	0.16 (-0.45, 0.77)	0.610
Leptin	69	-1.19 (-1.89, -0.48)	0.001	-2.82 (-7.41, 1.76)	0.230

2.6 GRADE 系统证据评价结果

由 GRADE 系统证据质量评价可以得出, 6 个结局指标中 CRP 推荐质量为高级, PWV、TNF- α 、IL-6 推荐质量为中级, Adiponectin 推荐质量为低级, Leptin 推荐质量为极低级, 结局指标的 GRADE 系统证据评价结果见表 3。

表 3. GRADE 系统证据评价结果

Table 3. Evidence evaluation results of GRADE system

结局指标	风险估计值 (95%CI)	受试者人数 (研究例数)	证据质量
PWV	-0.41 (-0.70, -0.11)	606 (7)	中级
CRP	-0.43 (-0.75, -0.11)	991 (7)	高级
TNF- α	10.93 (8.55, 13.31)	53 (2)	中级
IL-6	-0.09 (-0.49, 0.31)	232 (4)	中级
Adiponectin	0.16 (-0.45, 0.77)	207 (4)	低级
Leptin	-2.82 (-7.41, 1.76)	125 (2)	极低级

3 讨 论

本研究应用 Meta 分析的方法综合评定口服 ω -3PUFA 补充剂对动脉硬化的影响, 通过对符合条件的数据合并分析后显示, ω -3PUFA 对于减少血管硬化有益, 这与 Pase 等^[19]的结论相一致。值得注意的是, 通过对 PWV 检测方法进行亚组分析后得出:

采用 baPWV 方法检测差异有统计学意义, 而采用 cfPWV 方法检测差异无统计学意义, 进一步分析原因: cfPWV 与主动脉僵硬度相关^[20], baPWV 与大动脉和中动脉血管的弹性状态相关^[21], 因此说明 ω -3PUFA 对于大动脉和中动脉的作用明显, 对于主动脉僵硬度的影响不明显。其次, 在抗炎方面: ω -3PUFA 补充剂有减少 CRP 的效果, 然而对于 Leptin、Adiponectin、IL-6 无明显效果, 对 TNF- α 有增加的作用, 说明 ω -3PUFA 减轻大动脉和中动脉动脉硬化的机制可能不是通过抑制单核巨噬细胞分泌细胞因子 IL-6、TNF- α 或是调控脂肪组织分泌瘦素及脂联素降低炎症免疫反应, 而是减少 CRP 生成, 抑制吞噬细胞和单核细胞表面组织因子活性, 进一步减少动脉硬化的。此外, 对于口服 ω -3PUFA 补充剂的副作用, 所纳入的研究均没有定性的分析结果, 仅有个别研究描述了症状: 主要为暖气、恶心、呕吐、胃反流、便溏等消化道反应, 其中 Kristensen 等^[15]研究指出在改变了胶囊的摄入量(由每天口服 6 粒胶囊减至每天口服 3 粒胶囊)后副作用减轻, 说明大剂量的 ω -3PUFA 补充剂会增加胃肠道反应发生的风险。

本系统评价还存在一定的局限性。首先, 纳入的研究数量少, 尤其是采用反映动脉硬化金标准的 cfPWV 检测研究仅纳入 3 项, 且存在异质性; 次要

指标中 Leptin 与 Adiponectin 敏感性分析的结果不一致,在一定程度上限制了结果的可靠性。其次,纳入的研究中存在饮食、运动和药物服用的混杂因素,可能增加了 ω -3PUFA 干预的效果。另外,为了明确 ω -3PUFA 对于检测值的影响,在不同剂量的情况下,虽然我们选择了高剂量的干预组进行分析,但不能排除在干预组中存在依从性不够、治疗暴露时间相对较短而造成减弱 ω -3PUFA 干预效果的可能性。综上所述,口服 ω -3PUFA 补充剂对动脉硬化的影响需要更长时间干预及高质量大规模的随机对照试验加以验证,尤其是要开展有关动脉硬化金标准的 cPWV 检测及与动脉硬化相关的炎症因子的研究。

[参考文献]

- [1] Mead GE, Murray H, Farrell A, et al. Pilot study of carotid surgery for acute stroke[J]. *Br J Surg*, 1997, 84(7): 990.
- [2] Miller ER, Juraschek SP, Anderson CA, et al. The effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on biomarkers of kidney injury in adults with diabetes: Results of the GO-FISH trial[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6): 1462-1469.
- [3] Wang Q, Liang X, Wang L, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 536-543.
- [4] De CR. n-3 Fatty acids in cardiovascular disease[J]. *New Engl J Med*, 2011, 365(12): 1159.
- [5] Laurent S, Cockcroft J, Van BL, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(21): 2588.
- [6] Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance [J]. *BBA-Biomembranes*, 2015, 1851(4): 469.
- [7] 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.
- [8] Venturini D, Simao AN, Urbano MR, et al. Effects of extra virgin olive oil and fish oil on lipid profile and oxidative stress in patients with metabolic syndrome[J]. *Nutrition*, 2015, 31(6): 834.
- [9] Tomiyama H, Takazawa K, Osa S, et al. Do eicosapentaenoic acid supplements attenuate age-related increases in arterial stiffness in patients with dyslipidemia? --A preliminary study[J]. *Hypertension Res*, 2005, 28(8): 651-655.
- [10] Mackay I, Ford I, Thies F, et al. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on markers of platelet and endothelial function in patients with peripheral arterial disease [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 514-520.
- [11] Krantz MJ, Havranek EP, Pereira RI, et al. Effects of omega-3 fatty acids on arterial stiffness in patients with hypertension: a randomized pilot study [J]. *J Negat Results Biomed*, 2015, 14(1): 21.
- [12] Spencer M, Finlin BS, Unal R, et al. Omega-3 fatty acids reduce adipose tissue macrophages in human subjects with insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2013, 62(5): 1709-1717.
- [13] Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid reduces cardio-ankle vascular index in association with decreased serum amyloid A-LDL in metabolic syndrome[J]. *Hypertension Res*, 2009, 32(11): 1004-1008.
- [14] Gomes PM, Hollanda-Miranda WR, Beraldo RA, et al. Supplementation of α -linolenic acid improves serum adiponectin levels and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes [J]. *Nutrition*, 2015, 31(6): 853-857.
- [15] Kristensen S, Schmidt EB, Schlemmer A, et al. The effect of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac autonomic and hemodynamic function in patients with psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 216.
- [16] Sanders TA, Hall WL, Maniou Z, et al. Effect of low doses of long-chain n-3 PUFAs on endothelial function and arterial stiffness: a randomized controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(4): 973.
- [17] Dimitris T, Aris P, Gerasimos S, 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.
- [18] Li L, Zhang YJ, He PC, et al. Effect of n-3 PUFAs on arterial stiffness in patients with cardiovascular disease[J]. *South China J Cardiovasc Dis*, 2012(2): 80-87.
- [19] Pase MP, Grima NA, Sarris J. Do long-chain n-3 fatty acids reduce arterial stiffness? --A Meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Brit J Nutr*, 2011, 106(7): 974.
- [20] Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(21): 2588.
- [21] Motobe K, Tomiyama HY, Yambe M, et al. Cut-off value of the ankle-brachial pressure index at which the accuracy of brachial-ankle pulse wave velocity measurement is diminished [J]. *Circ J*, 2005, 69(1): 55.

(此文编辑 曾学清)