

---

# 关于浓缩型 Omega-3 多不饱和脂肪酸—Omacor 的临床综述

医学博士哈罗德·贝斯

美国肯塔基州路易斯维尔市L-MARC研究中心

再版地址：肯塔基州路易斯维尔市伊利诺斯大街3288号，L-MARC研究中心，医学博士哈罗德·贝斯

邮编：40213

电子邮件地址：[HBaysMD@aol.com](mailto:HBaysMD@aol.com).

0002-9149/06/\$-详见扉页© 2006 爱思唯尔公司版权所有。

网址：[www.AJConline.org](http://www.AJConline.org)

标识符:10.1016/j.amjcard.2005.12.029

---

Omacor ( $\omega$ -3-酸乙酯；由新泽西州自由角信赖制药公司生产) 为一种经高度提纯的处方型  $\omega$ -3 脂肪酸，每粒容量为 1g 的胶囊中含高浓度二十碳五烯酸 (EPA) (465mg)、二十二碳六烯酸 (DHA) (375mg) 及 4mg (6 IU) 维生素 E。在日服用 4 粒胶囊的典型剂量中，无论是作为单一治疗药物还是配合羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂 (他汀类) 或贝特类药物使用，Omacor 均具有显著降低血浆甘油三酯水平的功效。与此同时，Omacor 还可以适当提高低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇的血浆水平，并对脂蛋白的粒子大小及子类分布产生有益影响。Omacor 具有良好的耐受性，除出现轻微胃肠道症状外并无其他副作用 (至今未有报告称服用该药物会导致高血糖、异常出血、肌酶和肝酶含量升高以及肾功能或神经功能异常)。经过密集的提纯工序，Omacor 的“鱼腥味”已降至最低，且未有报告称暴露 in 环境毒素中的 Omacor 会引发维生素过多症或其他疾病。Omacor 无疑为治疗高甘油三酯血症提供了一种安全、有效、耐受性高的途径。© 2006 爱思唯尔公司版权所有。(美国心脏病学杂志 2006; 98[增刊]: 71i-76i)

---

美国心脏协会 (AHA) 建议患有冠状动脉疾病 (CAD) 的患者每日混合服用剂量超过 1g 的十二碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)，同时建议血浆甘油三酯 (TG) 水平偏高的患者每日服用 2 至 4g 上述混合药物 (表 1)。患者可通过食用鱼类 (表 2)、饮用浓缩型配方液体或食用  $\omega$ -3 鱼油粉来满足  $\omega$ -3 脂肪酸摄入量。除此之外，还有一种治疗方案便是采用鱼油治疗法，如服用处方鱼油制剂 Omacor ( $\omega$ -3-酸乙酯；由新泽西州自由角信赖制药公司生产)。Omacor 的成分中  $\omega$ -3 脂肪酸的含量约占到 90% (465mg EPA, 375mg DHA, 及超过 60mg 的其他类  $\omega$ -3 脂肪酸酯)，即每粒容量为 1g 的 Omacor

胶囊中有超过 900mg 的  $\omega$ -3 脂肪酸。

## 临床试验

众多临床试验已就 Omacor 的疗效和安全性进行过特别评估，这些试验包括测试 Omacor 对于治疗高甘油三酯血症的药性试验 (表 3)，Omacor 对于心血管疾病的生物标记或风险因素的作用试验 (表 4)，及 Omacor 对于临床终点的效应试验 (表 5)。例如，在平均 3.5 年的时间内，由意大利心肌梗死生存试验组 (GISSI) 开展的关于预防心肌梗死的试验曾对于该研究开始前的三个月内发生过心肌梗死 (MI) 的 11323 名患者进行过评估。试验设计的 4 个组别中包

括3个治疗组和1个试验对照组。3个治疗组中第一组仅服用Omacor  $\omega$ -3脂肪酸补充剂（1g/日），第二组仅服用维生素E（300mg/日），而第三组则同时服用 $\omega$ -3脂肪酸补充剂（1g/日）和维生素E（300mg/日）。试验中涉及的其他药物均按照标准医学惯例使用（如血管紧张素转化酶抑制剂、抗血小板药物、 $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂和降脂剂）。该试验鼓励所有患者均坚持采用地中海式饮食。试验结果表明：

- 维生素E对结局不产生影响；
- 在Omacor的作用下，发生死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中等终点事件的风险降低了14%（ $p < 0.05$ ）；
- 在Omacor的作用下，发生心血管疾病死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中等终点事件的风险降低了11%（ $p < 0.01$ ）；
- 统计学显示，Omacor在3至6个月内的药效显著；
- Omacor的疗效与同期使用的心脏病治疗药物和受饮食习惯的影响无关；并且
- Omacor具有良好的耐受性。

在其临床试验进程中，Omacor曾因 $\omega$ -3脂肪酸含有量超过85%而一度被称作“ $\omega$ -3脂肪酸浓缩型K-85”。有关脂质功效的临床试验显示，在不同患者人群中，Omacor降低TG水平的程度可达到19%至47%（表3）。在Omacor对心血管疾病生物标记产生的影响方面，试验已证实Omacor能抑制由血小板衍生的生长因子的基因表达、不同程度地降低血压、减少内皮粘附分子的数量并增加脂蛋白的颗粒大小（表4）。最后，临床试验还表明Omacor可降低新近发生过心肌梗死的患者的非致死性心肌梗死和非致死性卒中的全因死亡率和发病率，减少接受冠状动脉搭桥手术的患者发生静脉移植植物闭塞的概率，并能减缓患有免疫球蛋白A型肾病的患者出现肾功能不全的进程（表5）。

### Omacor的安全性及耐受性

临床试验已显示，Omacor总体上具有良好的耐受性。使用该药物时基本不会产生不良反应；如果确有不良反应，通常表现为噯

气（俗称打嗝）或味觉异常。临床试验未显示Omacor会对血糖水平、出血或者肌酶或肝酶水平产生不利影响，也未显示其会造成肾功能或神经功能异常。或许是由于其密集的提纯和浓缩工序（图1），未曾有报告指称暴露在环境毒素中的Omacor会引发维生素过多症或其他疾病（表6）。经过该生产工序生产的产品中含有容量小于90mg的 $\omega$ -6、 $\omega$ -7和 $\omega$ -9脂肪酸；浓度小于可检测范围的重金属、卤代聚碳酸酯和二恶英；以及含量不到0.05%的反式脂肪酸。

在耐受性方面，每粒容量为1g的Omacor胶囊中含有4mg（6 IU）维生素E。这一额外成分可用作抗氧化剂，连同生产该药物时密集的提纯工序，结果就极大程度地减少了该药物的“鱼腥”味或使患者产生噯气的可能性，而这两者则为临床实践中测试药物耐受性最为常见的两项指标。

### 适应症、禁忌症及使用方法

Omacor通常可作为日常饮食的辅助成分，用以降低成人患者体内超高的（ $\geq 5.65$  mmol/L [500mg/dL]）血浆TG水平。同时，也有试验显示Omacor在与羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂（他汀类）配合使用时可有效降低血浆TG水平，并能加速产生更多个体较大、浮性更强的（导致动脉粥样硬化的潜在可能性较低）低密度脂蛋白（LDL）粒子，同时也会减少个体较小、更为密集的（导致动脉粥样硬化的潜在可能性较高）LDL粒子数量。在接受药物治疗前，患者应先选取适当的饮食方式、加强运动并控制体重，同时还要避免过多的酒精摄入，因为上述条件极有可能成为影响治疗高甘油三脂血症的关键因素。确有必要时，其他可能引发高甘油三脂血症的潜在次要因素也需经过评估和治疗，如甲状腺机能减退和糖尿病，以及某些伴随药物（如雌性激素、噻素类利尿剂和极其罕见的 $\beta$ -受体阻滞剂等）的使用。对Omacor的任何成分表现出过敏症的患者禁用该药物。

群体	建议量
未有明确记录载明患有CAD的患者	每周至少食用两次鱼类食物（多脂鱼类为宜）；也包括富含 $\alpha$ -亚麻酸的油类和食物（亚麻籽油、菜籽油、豆油；亚麻仁和核桃）
有明确记录载明患有CAD的患者	每日摄入总量为1g的EPA和DHA，取自多脂鱼类为宜；经向医师咨询，也可考虑使用EPA和DHA补充剂
需降低甘油三酯水平的患者	在医师指导下，以服用胶囊的形式每日摄入总量为2-4g的EPA和DHA

**表1：美国心脏协会建议的 $\omega$ -3脂肪酸摄入量情况汇总**

CAD=冠状动脉疾病

资料改编自美国心脏协会。

鱼种	EPA和DHA含量 (mg/食用100g)
鲑鱼（大西洋鲑）	2,100
鲑鱼（奇努克鲑）	1,700
鲑鱼（银鲑、养殖类）	1,300
鲱鱼（大西洋鲱）	2,000
鲱鱼（太平洋鲱）	2,100
鲭鱼（太平洋鲭、竹夹鱼）	1,800
鲭鱼（大西洋鲭）	1,200
鲭鱼（王鲭）	400
比目鱼（大西洋比目和太平洋比目）	470
比目鱼（格陵兰岛比目）	1,200
金枪鱼（蓝鳍金枪）	1,500
金枪鱼（黄鳍金枪）	280
金枪鱼（飞鱼）	330
竹夹鱼类	990
白鲑鱼	1,600
鳟鱼（混合品种）	900
鳟鱼（养殖类、虹鳟）	1,200
鲈鱼（条纹鲈）	970
鲈鱼（黑鲈、混合品种）	760
鲈鱼（淡水鲈、混合品种）	760
裸盖鱼（黑鳕）	1,800
鳕鱼（大西洋鳕）	160
鳕鱼（太平洋鳕）	280

**表2：经干热烹制的鱼类中EPA和DHA含量的近似值**

DHA=二十二碳六烯酸(22:6 n-3)；EPA=十二碳五烯酸(20:5 n-3)

\*烹制鱼（干热法）的 $\omega$ -3脂肪酸含量通常要少于生鱼：100g鱼肉的重量约为4盎司，略重于一副扑克牌或一盒磁带。同一品种鱼类体内的 $\omega$ -3脂肪酸含量会因环境和生存地点的不同而产生较大变化。

\*裸盖鱼或“黑鳕”不属于鳕鱼类。

资料改编自美国农业部农业研究局

某些关于 $\omega$ -3脂肪酸的研究曾证实该物质的使用会延长出血时间，然而此类研究报

告中显示的延长时间并未超出正常范围，也不会引发重大的临床出血事件。

研究项目	患者群体	实验设计	人数	剂量 (g/日)	持续时间 (周)	安慰剂	TG基线水平	从基线水平起发生的变化(%)			安全性评价
							mmol/L (mg/dL)	TG	LDL-C	HDL-C	
Grundt等人 (1995)	患有复合 高脂血症	RTC; 双盲, 平行	57	4	12	玉米油	4.0(356)	-28	无数据	NS	血小板数减少3%; 血糖、胰岛素或胰 岛素原无变化
Eritsland等人 (1996)	接受过冠 状动脉旁 路移植术	RCT; 2x2 析因设计	610	4	52	无	2.0(178)	-19	+10	+10	当同时服用华法林 和阿司匹林或仅 服用阿司匹林或华 法林时, 未出现出 血并发症或GI疾 病; 但可能会加剧 吞咽困难
Harris等人 (1997)	HTG重症 患者	RCT; 双盲, 平行	42	4	16	玉米油	10.4(926)	-45	+31	+13	GI疾病可与安慰剂 相容, 无严重副作 用; 对葡萄糖、 HbA <sub>1c</sub> 、肝酶、肾 功能和血小板数 无影响
McKeone等人 (1997)	HTG重症 患者	RCT; 双盲, 平行	40	4	6	玉米油 (500-2,000)	5.6-22.6	-26	无数据	+14	无安全性数据相关 报告
Abe等人 (1998)	HTG重症 患者	RCT; 平行	27	4	>28	有	9.8(876)	-47	无数据	NS	无安全性数据相关 报告
Pownall等人 (1999)	HTG重症 患者	RCT; 双盲, 平行	40	4	6	玉米油	9.0(801)	-39	+17	NS	患有2型DM及糖耐 量减低的患者体内 的FPG维持在原有 水平; 无严重副作 用; AST、BP均保 持在入选标准之内
Johansen等人 (1999)	接受过冠 状动脉血 管成形术	RCT; 双盲, 平行	500	6	术前2周+ 术后24周	玉米油	2.2(196)	-27	无数据	NS	总人数为196的 Omacor组和总人数 为192的安慰剂组中 分别有3名和2名患 者出现了腹泻和恶 心症状; 无其他不 良反应记录
Calabresi等人 (2000)	患有家族 性复合高 脂血症	RCT; 双盲, 交叉	14	4	8	玉米油	2.8(251)	-27	+21	NS	对葡萄糖、尿酸、 肝酶、肾功能或血 小板无影响
Westphal等人	HTG重症	平行	12	4	6	无	13.6(1,210)	-40	+46	NS	可减少CM和用餐

(2000)	患者										后的CM残余; 未出现不良事件
Stalenhoef等人	初期HTG	RCT: 双盲, 双模拟, 平行	28	4	12	玉米油	9.8(872)	-37	+30	+11	FPG和HbA <sub>1c</sub> 无变化; 未察觉明显的副作用
(2000)	患者										
Durrington等人	接受辛伐他汀治疗的持续性HTG患者	RCT: 双盲, 平行	59	4	24	玉米油	4.6(409)	-20至-30	NS	NS	FPG或HbA <sub>1c</sub> 的水平在患有或未患有DM的患者群体中均无显著变化; 血液化学、纤维蛋白原或BP方面无差异
(2001)											
Calabresi等人	患有家族性复合高脂血症	RCT: 双盲, 交叉	14	4	8	玉米油	4.3(378)	-44	+25	NS	耐受性良好
(2004)											

**表3: 有关使用Omacor治疗高甘油三酯血症 (HTG) 的临床研究**

AST=天门氨酸转氨酶; BP=血压; CM=乳糜微粒; DM=糖尿病; FPG=空腹血糖; GI=胃肠道; HbA<sub>1c</sub>=糖化血红蛋白; HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇; NS=不显著; RCT=随机对照试验; TG=甘油三酯

研究项目	风险因素	群体	结果
Kaminski等人 (1993)	PDGF	健康人群	可抑制PDGF-A和PDGF-B的基因表达
Eritsland等人 (1995)	Lp(a)	6个月前接受过冠状动脉搭桥手术的患者	无法改变Lp(a)水平
Grundt等人 (1995)	BP	BP正常的HTG重症患者	可降低收缩压、舒张压和心率
Russo等人 (1995)	BP	高血压患者	无法降低BP或心律
Abe等人 (1998)	内皮粘附分子	HTG患者	处于基线水平时, 患有HTG和HDL-C的患者的ICAM-1、VCAM-1及E-选择素的水平有所增加 在Omacor作用下, TG水平降低47%, ICAM-1和E-选择素的水平也有所下降
Stalenhoef等人 (2000)	LDL氧化	初期HTG患者	在降低TG水平方面, Omacor与吉非贝齐功效相当; Omacor可优化LDL亚组分, 但也会增加LDL对体外氧化*的敏感性

**表4: Omacor对于心血管疾病生物标记或其他风险因素的影响**

BP=血压; HTG=高甘油三酯血症; ICAM-1=细胞间粘附分子-1; LDL=低密度脂蛋白; Lp(a)=脂蛋白(a); PDGF=血小板衍生生长因子; TG=甘油三酯; VCAM-1=血管细胞粘附分子-1

\*关于其在体内可能出现的效果目前尚不明确

研究项目	终点	患者群体	结果
Eritsland等人 (1996)	冠状动脉旁路移植术 后移植血管通畅	除冠状动脉旁路移植术外 并未接受过其他伴随性心 外科手术的	可降低静脉移植植物发生闭塞的 概率
GISSI-心肌梗死 预防试验 (1999)	死亡率和发病率	研究开始前3个月内发生过 MI的患者	可降低全因死亡率及发生非 致死性MI和非致死性卒中的 概率
Johansen等人 (1999)	再狭窄	接受了选择性冠状动脉血 管形成术的患者	未减少术后再狭窄的发病率
Donadio等人 (2001)	血清肌酸酐	肾机能不全, 患有经活检 证实的免疫球蛋白A型肾病	可减缓出现肾机能不全的进程

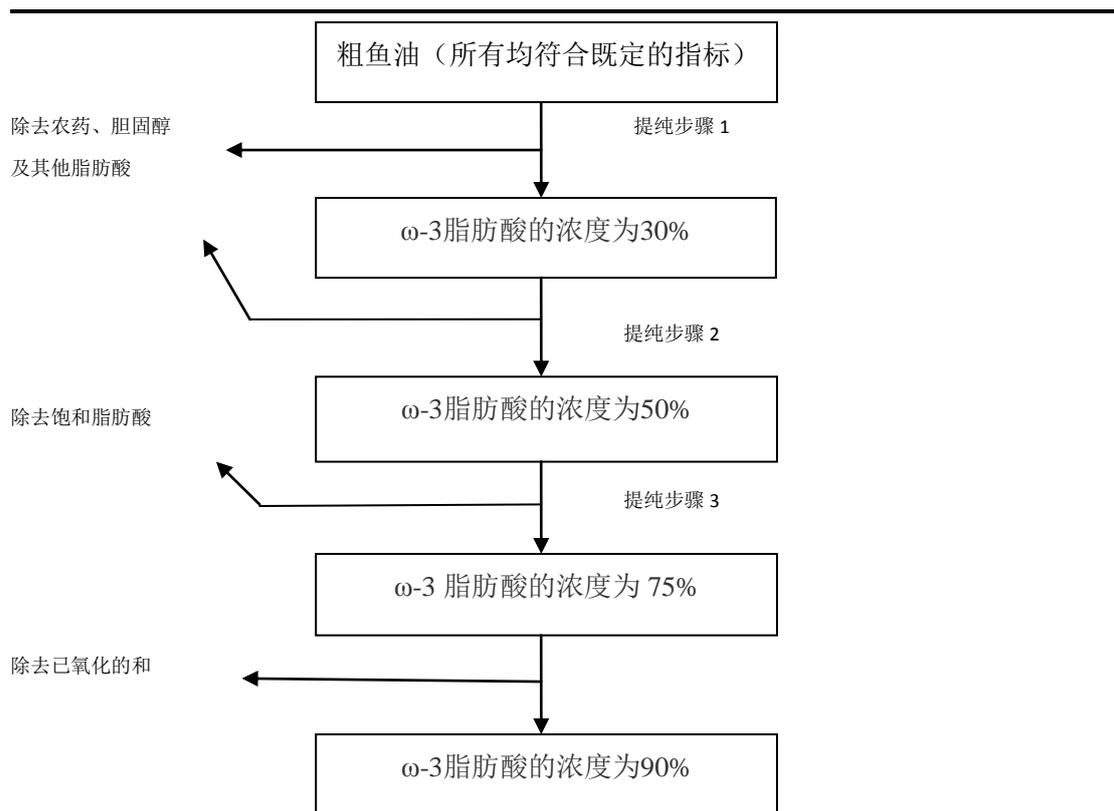
**表5: Omacor对于临床终点的影响**

MI=心肌梗死

- 不食用鲨鱼、箭鱼、王鲭或方头鱼，因为上述鱼类体内的汞含量较高。
- 每周食用不超过12盎司（正常两餐水平）含汞量较低的各种鱼类和贝类。
  - 最常食用的5种含汞量较低的鱼类为虾、罐装淡金枪鱼、鲑鱼、鳕鱼和鲈鱼。
  - 长鳍金枪鱼（又名白金枪鱼）是另外一种经常食用的鱼类，其体内的汞含量要高于罐装淡金枪鱼。每周长鳍金枪鱼的摄入量要控制在6盎司以内（正常一餐水平）。
- 就亲属或朋友在当地湖泊、河流和沿海地区所捕捉鱼类的食用安全性向当地有关专家咨询。若无法获取此类建议，则该扑捉自当地水域鱼类的周食用量应该控制在6盎司以内（正常一餐水平），但此周内不要再食用任何其他鱼类。
- 当给儿童喂食鱼类和贝类时，请遵从同样的建议，但喂食的量要减小。

**表6: 2004年美国国家环境保护局(EPA)和美国食品及药物管理局(FDA)对可能受孕的妇女、处于妊娠期的妇女、处于哺乳期的母亲及婴幼儿提供的建议**

资料改编自美国卫生及公共服务部和美国国家环境保护局。



---

**图1: Omacor的生产工序。(经苏威医疗用品公司许可转载)**

尽管众多临床研究并未就 Omacor 及其伴随性药物抗凝血剂的药效进行过全面检测, 但不止 1 例试验曾报告称当 Omacor 与华法林或阿司匹林同时使用时, 并未出现出血并发症。即便如此, 同时接受 Omacor 和抗凝血剂治疗的患者依然应定期接受异常出血检查。而在其他方面, Omacor 并无已知的药物交互作用。

Omacor 是一种妊娠期安全程度 C 类药物, 这意味着目前缺乏此药物针对妊娠期妇女的大量对照性良好的试验研究。孕妇服用 Omacor 是否会对胎儿造成损害或影响其生殖能力, 答案目前尚且无从知晓。因此, 只有在 Omacor 的潜在效益被证明要大于其对胎儿造成的潜在危害时, 妇女才可在妊娠期服用该药物。

当给处于哺乳期的妇女使用 Omacor 时需十分谨慎。另外, 目前尚无法明确此药对于儿科患者(小于 18 周岁)的安全性和有效性。尽管入选临床试验的 65 周岁以上的患者的数量极为有限, 但在测试该药物对人体的安全性和有效性时, 在 60 周岁以上群体(约占研究群体的 25%) 中测得的结果似乎与在 60 周岁以下群体中测得的结果并无差异。因此, 在给老年人用药时并无具体的剂量差异。

在临床试验中, 患者均于日常饮食中同时服用 Omacor。患者所服药物为 1g 装的透明软胶胶囊, 内充浅黄色油状物质并含有指定的 Omacor。Omacor 的日常服用剂量为 4g, 患者可以一次性服用 4g (4 粒/次), 也可以分两次服用, 每次 2g (2 粒/次, 2 次/日)。

## 结论

Omacor 是一种经美国食品及药物管理局 (FDA) 批准的处方型  $\omega$ -3 脂肪酸制剂, 有疗效显示其可作为日常饮食的辅助成分

用以降低成人患者体内超高的 ( $\geq 5.65\text{mmol/L}$  [500 mg/dL]) TG 水平。由于经过了密集的提纯和浓缩工序, 每粒 Omacor 胶囊中 90% 的成分为  $\omega$ -3 脂肪酸 (如 EPA 和 DHA), 还有浓度小于可检测范围的环境毒素, 并且极大地减少了该药物的鱼腥味和致使患者产生噁气的可能性。众多临床试验已表明, Omacor 可显著降低 TG 水平, 若患者按照 4 粒/日的推荐剂量接受治疗, 则 TG 水平降低的效果尤为明显。同时, 试验也显示 Omacor 具有使用安全性和良好的耐受性。Omacor 无疑为治疗高甘油三脂血症提供了一种医学选择。