

意大利心肌梗死生存研究小组-预防性试验结果：发生心肌梗死后饮食补充 n-3 多不饱和脂肪酸和维生素 E

意大利心肌梗死生存研究小组-预防性试验研究员* (意大利心肌梗死生存研究组)

概要

背景 有证据显示在针对富含维生素E (α-生育酚), n-3 多不饱和脂肪酸 (PUFA) 的食物及其药物替代品的收益研究中, 其结果出现了相互矛盾。本研究旨在探究患者发生心肌梗死后通过食补上述物质将产生的疗效。

方法 从1993年10月起至1995年9月, 11324名新近发生过心肌梗死 (3个月内) 的患者被随机分组, 在3.5年的试验周期内分别补充服用n-3 PUFA (1g/日, n=2836), 维生素E 600mg/日, n=2830), 二者同时补充 (n=2830), 二者均不补充 (对照组, n=2828)。主要联合疗效终点为死亡、非致死性心肌梗死和卒中。意向治疗分析由治疗组 (四维) 采用析因设计法 (二维) 完成。

研究发现 仅服用n-3 PUFA而不服用维生素E的治疗法显著降低了发生主要终点事件的风险 (二维分析发现相对风险降低10% [95% CI 1-18], 四维分析发现相对风险降低15% [2-26])。所得收益表现为死亡风险降低 (二维分析为14% [3-24], 四维分析为20% [6-33]) 和心血管疾病死亡风险降低 (二维分析为17% [3-29], 四维分析为30% [13-44])。二者同时补充的联合治疗法的疗效对于主要终点 (14% [1-26]) 和致死性事件的影响同n-3 PUFA的影响类似。

结论 患者发生心肌梗死后饮食补充n-3 PUFA将产生重要的临床收益和统计学意义, 而饮食补充维生素E则无此收益。有关饮食补充n-3 PUFA对于治疗致死性心血管疾病的疗效问题还有待进一步研究论证。

《柳叶刀》1999年
总第354期 (447-455页)

*参与本次研究的研究人员名单详见文末

通信地址: 意大利圣玛利亚市民族大街,
马里奥·内格里南部联盟,
意大利心肌梗死生存研究小组-预防性试验协调
中心,
Roberto Marchioli 博士

邮政编码: 66030

引言

在过去20年中, 关于富含n-3多不饱和脂肪酸 (PUFA, 提取自海洋脊椎动物)、维生素E (α-生育酚) 和其药物替代品的食物在预防发生心血管疾病方面的疗效一直是人们感兴趣的焦点问题。曾有报告显示, 常食用富含鱼油食物的爱斯基摩人群中爆发冠心病的风险较低。自此, 多项研究展开了对n-3 PUFA在抗动脉粥样硬化、抗血栓形成和抗心律不齐方面疗效的探索和验证。尽管就潜在的作用机制方面人们尚无法形成一致定论, 现今人们已将注意力集中在研究甘油三酯对于降低高剂量n-3 PUFA (此试验已获注册批准) 和修改膜组成方面的能力问题。在饮食和再梗死试验 (DART) 中, 脂质鱼在冠心病二级预防中已凸显出其预防保护作用。

相比之下, 大量可观测性的队列研究表明维生素E可作为抗氧化剂, 用以消除由于低密度脂蛋白 (LDL) 氧化而造成致动脉粥样硬化和致血栓形成作用。然而, 由于测试此假说的各对照性试验所涉及的心血管疾病患者的患病背景不同, 其所得结果也备受争议。报告显示, 饮食补充低剂量的 (50mg/日) 维生素E, 其发生心血管疾病事件的概率在吸烟患者人群中并无降低; 日服用400-800mg维生素E的经造影证实患有冠状动脉粥样硬化的患者, 其发生非致死性心肌梗死的概率显著降低, 而发生致死性心血管疾病事件的概率则明显上升。

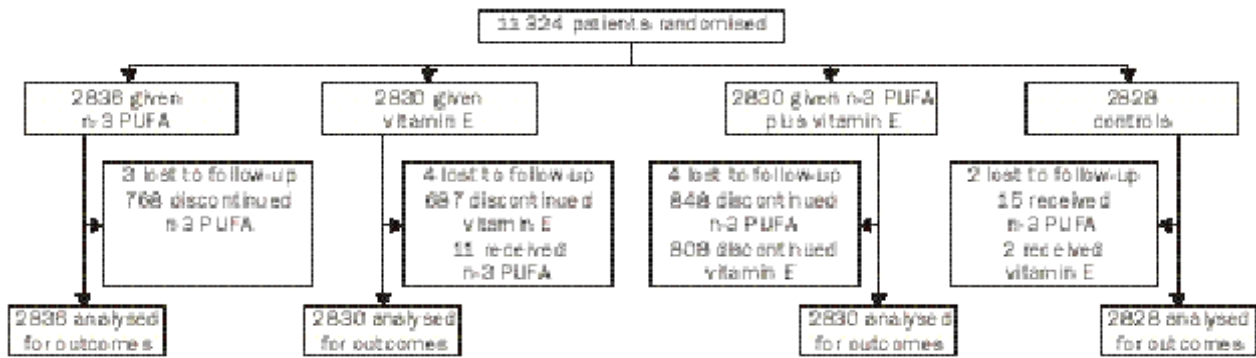
现已发现上述两类食物中所含成分的一个潜在互补功能, 即: 维生素E可以独立作用于相同的或密切相关的动脉粥样硬化和血栓形成机制 (或二者兼之), 通过脂质过氧化的保护作用来提高n-3 PUFA的功效。

本研究旨在就意大利心肌梗死生存研究组 (GISSI) 的预防性试验进行探索, 针对发生心肌梗死后服用n-3 PUFA和维生素E对于影响发病率和死亡率的各自功效和联合功效展开研究。

病例和方法

病例

本试验选取的患者均为近期内 (3个月内) 发生过心肌梗死的患者。符合条件的患者对饮食补充剂均无禁忌 (即已知对n-3 PUFA或α-生育酚有过敏反应, 或已知患有先天性凝血缺陷症), 同意签署书面知情同意书, 且患者短期内不会出现不利于试验进行的症状 (如: 明显的充血性心力衰竭、癌



症等)。本试验对患者的年龄不设限制。

研究设计

本试验采用多中心、非盲设计，试验中患者被随机分配到4个治疗组中。由于缺乏最佳治疗剂量的先证，本试验设计的日用剂量为：n-3 PUFA 胶囊1粒/日（内含850-882mg 用作乙酯的十二碳五烯酸[EPA]和二十二碳六烯酸[DHA]，EPA和DHA的平均比例为1:2），维生素E 300mg/日（以日服用1粒胶囊的形式呈现，内

含 α -生育酚）。上述所用剂量均按照现有处方配制而成，用以帮助已经接受其他形式长期治疗的患者提高对本试验的依从性。试验要求所有患者需坚持接受本试验建议的预防性治疗，这些治疗包括服用阿司匹林、 β -受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂（本试验开始时并无明确的疗效数据支持他汀类药物的使用）。

	n-3 PUFA组 (n=2836)	维生素E组n-3 (n=2830)	PUFA和维生素E 联合治疗组 (n=2830)	对照组 (n=2828)	总计 (n=11 324)
男性/女性	2403 (84.7%)/433 (15.3%)	2398 (84.7%)/432 (15.3%)	2451 (86.6%)/379 (13.3%)	2407 (85.1%)/421 (14.9%)	9659 (85.3%)/1665 (14.7%)
年龄 (岁)					
≤50	592 (20.8%)	560 (19.8%)	596 (21.0%)	577 (20.4%)	2325 (20.5%)
51-60	827 (29.1%)	849 (30.0%)	875 (31.0%)	844 (31.0%)	3395 (30.0%)
61-70	943 (33.2%)	946 (33.4%)	930 (32.8%)	937 (33.1%)	3756 (33.1%)
71-80	415 (14.6%)	424 (15.0%)	370 (13.0%)	418 (14.7%)	1627 (14.3%)
>80	59 (2.0%)	51 (1.8%)	59 (2.0%)	52 (1.8%)	221 (1.9%)
突发AMI至随机化时间 (天)					
<10	752 (26.5%)	727 (25.7%)	731 (25.8%)	754 (26.7%)	2964 (26.2%)
10-15	641 (22.6%)	661 (23.4%)	665 (23.5%)	637 (22.5%)	2604 (23.0%)
16-30	613 (21.6%)	644 (22.8%)	675 (23.9%)	645 (22.8%)	2577 (22.8%)
≥31	830 (29.3%)	798 (28.2%)	759 (26.8%)	792 (28.0%)	3179 (28.1%)
次要诊断					
高血压	1019 (36.0%)	1007 (35.6%)	1033 (36.5%)	967 (34.2%)	4026 (35.6%)
糖尿病	405 (14.2%)	426 (15.0%)	426 (15.0%)	426 (15.0%)	1683 (14.8%)
不吸烟者	632 (22.4%)	636 (22.6%)	618 (21.9%)	613 (21.9%)	2499 (22.2%)
戒烟者	996 (35.4%)	1016 (36.1%)	972 (34.5%)	953 (34.0%)	3937 (35.0%)
吸烟者	1189 (42.2%)	1161 (41.3%)	1223 (43.5%)	1234 (44.0%)	4807 (42.4%)
体重指数 ≥30 kg/m ²	419 (14.7%)	403 (14.2%)	432 (15.2%)	390 (13.8%)	1644 (14.5%)
既往心肌梗死	326 (11.6%)	333 (11.8%)	365 (13.0%)	333 (11.9%)	1357 (12.0%)
跛行	127 (4.5%)	125 (4.4%)	122 (4.3%)	127 (4.5%)	501 (4.4%)
心绞痛级别 (CCVS)					
未患有心绞痛	1688 (59.5%)	1667 (58.9%)	1679 (59.3%)	1696 (60.0%)	6730 (59.4%)
日常活动不受限制 (I)	897 (31.6%)	923 (32.6%)	881 (31.1%)	1895 (67.0%)	3596 (31.8%)
日常活动稍受限制 (II)	126 (4.4%)	125 (4.4%)	136 (4.8%)	122 (4.3%)	509 (4.5%)
日常活动明显受限制 (III)/休息时亦发作 (IV)	29 (1.0%)	50 (1.8%)	54 (1.9%)	46 (1.6%)	209 (1.8%)
呼吸困难级别 (NYHA)					
未出现呼吸困难	968 (34.4%)	941 (33.5%)	955 (34.0%)	966 (34.6%)	3830 (34.1%)
日常活动不受限制 (I)	1561 (55.0%)	1600 (56.5%)	1554 (54.9%)	1537 (54.3%)	6252 (55.2%)
正常/轻度用力时呼吸困难 (II-III)	287 (10.1%)	264 (9.3%)	294 (10.4%)	291 (10.3%)	1136 (10.0%)
射血分数					
≤0.30	56 (2.3%)	69 (2.9%)	59 (2.5%)	65 (2.7%)	249 (2.6%)
0.31-0.40	283 (11.7%)	245 (10.2%)	279 (11.6%)	264 (11.0%)	1071 (11.1%)
>0.40	2089 (86.0%)	2092 (87.0%)	2059 (85.9%)	2079 (86.3%)	8319 (86.3%)
室性早搏 >10/h	259 (13.1%)	252 (12.6%)	278 (14.1%)	279 (14.1%)	1068 (13.5%)
既往持续性室性心动过速	17 (0.9%)	25 (1.3%)	18 (0.9%)	13 (0.7%)	73 (0.9%)
室性心律失常	373 (18.8%)	376 (18.7%)	400 (20.2%)	385 (19.4%)	1534 (19.3%)
阳性运动负荷测试	550 (29.8%)	511 (27.8%)	542 (29.0%)	534 (29.0%)	2137 (28.9%)
平均值 (SD) 特征					
年龄	59.4 (10.7%)	59.5 (10.5%)	59.1 (10.5%)	59.4 (10.5%)	59.4 (10.6%)
确诊AMI天数	25.4 (21.0%)	25.0 (20.7%)	24.7 (20.7%)	25.2 (21.1%)	25.1 (20.1%)
体重指数 (kg/m ²)	26.5 (3.9%)	26.5 (3.6%)	26.6 (3.6%)	26.4 (3.5%)	26.5 (3.7%)
射血分数	52.6 (10.6%)	52.9 (10.5%)	52.4 (10.5%)	52.5 (10.8%)	52.6 (10.6%)
脂质 (mg/dL)					
血脂胆固醇总量	210.2 (42.1%)	211.1 (42.4%)	210.6 (41.5%)	211.6 (42.3%)	210.9 (42.1%)
LDL胆固醇	137.3 (39.1%)	138.0 (38.1%)	138.2 (38.1%)	138.5 (37.6%)	137.4 (38.0%)
HDL胆固醇	41.5 (11.3%)	41.3 (11.2%)	41.6 (11.5%)	41.7 (12.0%)	41.5 (11.5%)
甘油三酯	162.6 (81.7%)	163.3 (85.3%)	160.3 (80.3%)	161.9 (94.5%)	162.1 (85.6%)

AMI=急性心肌梗死；CCVS=加拿大心血管学会；NYHA=纽约心脏病协会。由于缺值的存在导致某些区域的数字不再增长。

表1: 随机分组患者的基线特征

	n-3 PUFA组 (n=2836)	维生素 E组 (n=2830)	n-3 PUFA和维生素E 联合治疗组 (n=2830)	对照组 (n=2828)	总计 (n=11 324)
膳食习惯					
鱼类 (至少食用1次/周)					
基线	2050 (72.9%)	2053 (73.1%)	2057 (73.3%)	2053 (73.4%)	8213 (73.2%)
6个月	2170 (85.9%)	2184 (87.7%)	2137 (86.2%)	2125 (85.5%)	8616 (86.3%)
42个月	1676 (87.7%)	1622 (87.5%)	1651 (88.1%)	1578 (87.2%)	6527 (87.6%)
水果 (至少食用1次/天)					
基线	2243 (79.9%)	2269 (80.8%)	2239 (79.8%)	2259 (80.9%)	9010 (80.3%)
6个月	2185 (86.7%)	2169 (87.4%)	2181 (88.4%)	2145 (86.7%)	8680 (87.3%)
42个月	1670 (87.9%)	1625 (88.0%)	1635 (87.5%)	1590 (88.5%)	6520 (88.0%)
新鲜蔬菜 (至少食用1次/天)					
基线	1121 (39.8%)	1088 (38.7%)	1145 (40.8%)	1107 (39.6%)	4461 (39.7%)
6个月	1341 (53.0%)	1299 (52.1%)	1333 (53.8%)	1331 (53.4%)	5304 (53.1%)
42个月	1055 (55.1%)	1010 (54.4%)	1026 (54.6%)	988 (54.4%)	4079 (54.6%)
橄榄油 (常规食用)					
基线	2092 (74.3%)	2085 (74.3%)	2016 (71.8%)	2066 (73.9%)	8259 (73.6%)
6个月	1998 (79.1%)	1993 (80.2%)	1955 (79.0%)	1990 (80.0%)	7936 (79.6%)
42个月	1566 (82.2%)	1542 (83.4%)	1542 (82.5%)	1486 (82.0%)	6136 (82.5%)
药物治疗					
抗血小板药物					
基线	2601 (92.2%)	2565 (91.2%)	2582 (91.8%)	2562 (91.5%)	10310 (91.7%)
6个月	2308 (88.2%)	2262 (87.4%)	2261 (87.5%)	2267 (88.3%)	9098 (87.8%)
42个月	1707 (83.4%)	1649 (82.5%)	1685 (83.2%)	1627 (82.1%)	6668 (82.8%)
血管紧张素转化酶抑制剂					
基线	1298 (46.0%)	1287 (45.7%)	1352 (48.1%)	1343 (48.0%)	5280 (46.9%)
6个月	1033 (39.5%)	1074 (41.5%)	1045 (40.4%)	1083 (42.2%)	4235 (40.9%)
42个月	788 (38.5%)	774 (38.7%)	826 (40.8%)	754 (38.0%)	3142 (39.0%)
β-阻滞剂					
基线	1237 (43.9%)	1261 (44.8%)	1250 (44.4%)	1238 (44.2%)	4986 (44.3%)
6个月	1092 (41.7%)	1085 (41.9%)	1052 (40.7%)	1043 (40.6%)	4272 (41.2%)
42个月	807 (39.4%)	790 (39.5%)	764 (37.7%)	738 (37.2%)	3099 (38.5%)
降胆固醇药物					
基线	124 (4.4%)	130 (4.6%)	135 (4.8%)	145 (5.1%)	534 (4.7%)
6个月	782 (28.6%)	780 (28.8%)	757 (27.9%)	786 (29.1%)	3105 (28.6%)
42个月	1003 (46.0%)	962 (44.8%)	1013 (46.7%)	941 (44.4%)	3919 (45.5%)
血运重建术*					
CABG 或 PTCA					
基线	135 (4.8%)	142 (5.0%)	157 (5.6%)	126 (4.5%)	560 (5.0%)
6个月	433 (15.3%)	439 (15.5%)	481 (17.0%)	429 (15.2%)	1782 (15.7%)
42个月	689 (24.3%)	651 (23.0%)	707 (25.0%)	670 (23.7%)	2717 (24.0%)

CABG=冠状动脉旁路移植术; PTCA=经皮冠状动脉腔内成形术。

由于缺区值的存在导致某些区域的数字不再增长。基线水平的存活患者人数为11324, 6个月时为11092, 42个月时为9289。

*研究进程中接受血运重建手术的患者人数和比例为累计值。

表2: 基线水平和研究过程中的膳食习惯及主要治疗干预手段

患者被随机分组, 分别安排仅服用 n-3 PUFA (n=2836), 仅服用维生素 E (n=2830), 联合服用 n-3 PUFA 和维生素 E (n=2830), 或不服用任何补充剂 (对照组, n=2828)。本试验由研究员或 (在某些情况下) 医院药师执行管理操作。

随机分组经由计算机网络通过电话操作完成。试验根据基于有偏掷币法的一套程序自动分配治疗方案, 这样的分配方法有利于根据医院进行分层。随机分组的数据资料由协调中心存档。

本试验设计的步骤尽可能模拟发生心肌梗死后的例行护理程序, 并在试验开始后第 6、12、18、30、42 个月中安排随访, 随访包括进行临床评估和食物摄取频率问卷调查。试验通过每三个月补充一次药物供给来测量患者的依从性。采集来的血样用以测量脂质在基线水平和随访期内的数值, 以供意大利临床化学和临床分子生物学会 (SIBioC) 对此展开对比研究。该项研究主要针对对质量的控制和主要生化标志物的监测展开探索调查。

若研究人员确定患者出现了标准形式的并发症或者若患者的死亡证明或医院记录显示其患有致死性心肌梗死, 那么便可以认为该患者患有心肌梗死。非致死性急性心肌梗死的定义中至少包含下述症状中的两条: 出现典型强度和持续时长的胸痛; 任何肢体导联心电图 ST 段出现 1mm 或超过 1mm 的抬高或压低, 任何胸导联心电图 ST 段出现 2mm 或超过 2mm 的抬高或压低, 或两者兼具; 或至少酶坏死的数量翻倍。非致死性卒中的确诊需要有明确的残余神经功能缺损的迹象或症状, 发病时会突然发作且持续时间超过 24 小时。致死性卒中的确诊也使用上述标准。本试验交替参考医院记录或死亡证明上的诊断信息。本试验中主要终点所涉及的临床事件已得到一个由专业心脏病学家和神经病学家组成的特别委员会的评估确认。患者的治疗分配信息对该机构的专家设盲。

本研究受指导委员会委托, 由协调中心统一负责该研究的设计、管理和数据分析。本试验在开始前便已获得现有的

伦理委员会的许可。所有纳入试验的患者均签署了书面知情同意书。外部安全性和疗效监测委员会在被蒙蔽分配治疗信息的情况下对本试验开展过一次期中分析。

统计分析

在本研究预期进行的 3.5 年中，试验预计对照组中死亡、非致死性心肌梗死和卒中的累计率为 20%。试验的样本量由计算得出，用以将三个用药组中出现主要终点事件的比率分别与对照组中的相关数据进行对比（每组有 3000 例患者，相对风险降低 20%），同时也用于测试一项假设，该假设认定较之于仅服用 n-3 PUFA 或仅服用维生素 E 的治疗法，联合治疗法对于降低主要终点事件出现的比率能达到 20% 以上。根据议定书，随访数据在第 42 个月内接受右删失审查，

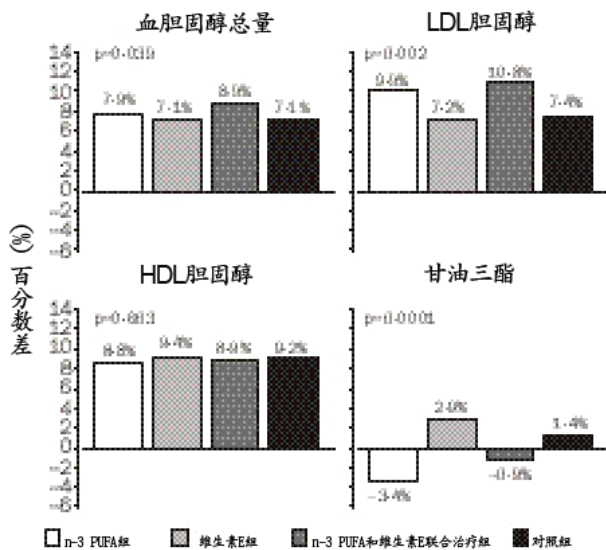


图2: 6个月时血脂浓度的百分数差。
条形显示了百分数从基线水平至6个月时的变化。

此时通过临床访问或审查可得到 99.9% 的患者生命状态的随访信息。试验采取意向治疗分析，根据议定书定义的如下两项进行：第一，采用析因设计对服用 n-3 PUFA 和不服用 n-3 PUFA 所得疗效之间的对比进行二维分析，同理，按照此法对服用维生素 E 和不服用维生素 E 所得疗效之间的对比进行二维分析；第二，对服用 n-3 PUFA 补充剂、维生素 E 补充剂和联合治疗法与对照组之间的疗效对比进行四维分析，同时也按照此法对联合治疗法与个别干预手段之间疗效的对比进行四维分析。

本研究通过Kaplan-Meier 生存曲线和对数秩检验对数据进行分析。根据测量拟合不同类型的Cox 回归模型（该类模型经校正可适应相关预后因素的混淆效果）的风险分层变量基准值，对疗效进行评估。对试验组故障率函数的比例假设采用视觉评估。再者，本研究中的数据拟合了逻辑斯蒂函数，并得到了与Cox 比例风险模型相拟合的相同结果。简言之，本研究首

先了解了生命状态的相关信息，且如果至试验结束时该患者依然存活，则进而对其是否曾发生过非致死性事件进行评估。本研究采用克鲁斯卡尔-沃利斯检验测量连续变量。所有P 值均为双侧。

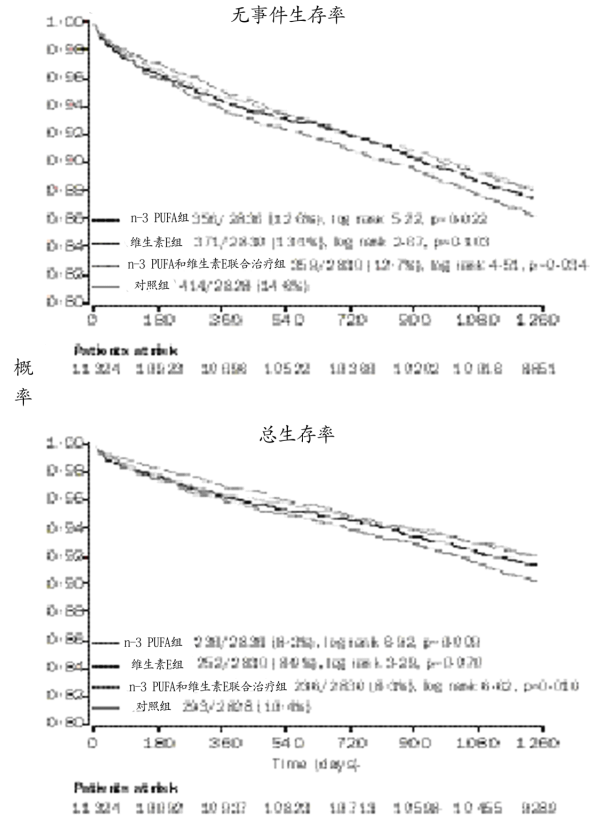


图3: 无事件生存率和总生存率

为探究相互作用，本研究拟合了包括两项实验性疗法和相互作用项在内的多变量模型。如若作用显著，则当二疗法配合使用时，后者会表现出效应修饰。

结果

1993 年 10 月至 1995 年 9 月，11324 名患者经意大利全国 172 个参与研究的中心（130 家心脏病学机构和 42 家康复中心）招募进入试验（图 1）。至研究结束时，采集的以总人次共计 38053 年的生命状态信息的完整度达 99.9%。由发生先证心肌梗死至随机化的时间中位数为 16 天。各治疗组的基线人口特征和基线临床特征保持平衡（表 1）并定义了一批相对风险较低的人群，其中 16% 的患者年龄为 70 岁或超过 70 岁，14% 的患者的回声记录射血分数为 40% 或低于 40%，29% 的患者接受过阳性运动负荷测试。所有治疗组内患者在基线水平和研究过程中的饮食习惯、建议采取的二级预防治疗法以及接受血运重建的情况也均保持平衡（表 2）。

	总计 (n=11 324)	二维分析			四维分析		
		n-3 PUFA组 (n=5666)	对照组 (n=5668)	相对风险 (95% CI)	n-3 PUFA组 (n=2836)	对照组 (n=2828)	相对风险 (95% CI)
主要终点							
死亡、非致死性MI和非致死性卒中	1500 (13.3%)	715 (12.6%)	785 (13.9%)	0.90 (0.82-0.99)	356 (12.3%)	414 (14.6%)	0.85 (0.74-0.98)
心血管疾病死亡、非致死性MI和非致死性卒中	1155 (10.2%)	547 (9.7%)	608 (10.8%)	0.89 (0.80-1.01)	262 (9.2%)	322 (11.4%)	0.80 (0.68-0.95)
二级分析							
全部致死性事件	1017 (9.0%)	472 (8.3%)	545 (9.6%)	0.86 (0.76-0.97)	236 (8.3%)	293 (10.4%)	0.80 (0.67-0.94)
心血管疾病死亡	639 (5.6%)	291 (5.1%)	348 (6.2%)	0.83 (0.71-0.97)	136 (4.8%)	193 (6.8%)	0.70 (0.56-0.87)
心脏性死亡	520 (4.6%)	228 (4.0%)	292 (5.2%)	0.78 (0.65-0.92)	108 (3.8%)	165 (5.8%)	0.65 (0.51-0.82)
冠心病死亡	479 (4.2%)	214 (3.8%)	265 (4.7%)	0.80 (0.67-0.96)	100 (3.5%)	151 (5.3%)	0.65 (0.51-0.84)
猝死	286 (2.5%)	122 (2.2%)	164 (2.9%)	0.74 (0.58-0.93)	55 (1.9%)	99 (3.5%)	0.55 (0.40-0.76)
其它死亡事件	378 (3.3%)	181 (3.2%)	197 (3.5%)	0.91 (0.74-1.11)	100 (3.5%)	100 (3.5%)	0.99 (0.75-1.30)
非致死性心血管事件	578 (5.1%)	287 (5.1%)	291 (5.1%)	0.98 (0.83-1.15)	140 (4.9%)	144 (5.1%)	0.96 (0.76-1.21)
其它分析							
CHD死亡和非致死性MI	909 (8.0%)	424 (7.5%)	485 (8.6%)	0.87 (0.76-0.99)	196 (6.9%)	259 (9.2%)	0.75 (0.62-0.90)
致死性和非致死性卒中	178 (1.6%)	98 (1.7%)	80 (1.4%)	1.21 (0.91-1.63)	54 (1.9%)	41 (1.5%)	1.30 (0.87-1.96)

MI=心肌梗死； CHD=冠心病。

发生两种以上不同类型事件的患者在表格纵列中至少出现1次，而在横排中仅出现1次。

表3：n-3 PUFA治疗法的总体疗效概

	总计 (n=11 324)	二维分析			四维分析		
		维生素 E组 (n=5666)	对照组 (n=5668) (95% CI)	相对风险 (95% CI)	维生素 E组 (n=2830)	对照组 (n=2828)	相对风险 (95% CI)
联合终点							
死亡、非致死性MI和非致死性卒中	1500 (13.3%)	730 (12.9%)	770 (13.6%)	0.95 (0.86-1.05)	371 (13.1%)	414 (14.6%)	0.89 (0.77-1.03)
心血管疾病死亡、非致死性MI和非致死性卒中	1155 (10.2%)	571 (10.1%)	584 (10.3%)	0.98 (0.87-1.10)	286 (10.1%)	322 (11.4%)	0.88 (0.75-1.04)
二级分析							
全部致死性事件	1017 (9.0%)	488 (8.6%)	529 (9.3%)	0.92 (0.82-1.04)	252 (8.9%)	293 (10.4%)	0.86 (0.72-1.02)
心血管疾病死亡	639 (5.6%)	310 (5.5%)	329 (5.8%)	0.94 (0.81-1.10)	155 (5.5%)	193 (6.8%)	0.80 (0.65-0.99)
心脏性死亡	520 (4.6%)	247 (4.4%)	273 (4.8%)	0.91 (0.76-1.08)	127 (4.5%)	165 (5.8%)	0.77 (0.61-0.97)
冠心病死亡	479 (4.2%)	228 (4.0%)	251 (4.4%)	0.91 (0.76-1.09)	114 (4.0%)	151 (5.3%)	0.75 (0.59-0.96)
猝死	286 (2.5%)	132 (2.3%)	154 (2.7%)	0.86 (0.68-1.08)	65 (2.3%)	99 (3.5%)	0.65 (0.48-0.89)
其它死亡事件	378 (3.3%)	178 (3.1%)	200 (3.5%)	0.89 (0.73-1.09)	97 (3.4%)	100 (3.5%)	0.96 (0.73-1.28)
非致死性心血管事件	578 (5.1%)	294 (5.2%)	284 (5.0%)	1.04 (0.88-1.22)	147 (5.2%)	144 (5.1%)	1.02 (0.81-1.28)
其它分析							
CHD死亡和非致死性MI	909 (8.0%)	454 (8.0%)	455 (8.0%)	1.00 (0.88-1.14)	226 (8.0%)	259 (9.2%)	0.87 (0.73-1.04)
致死性和非致死性卒中	178 (1.6%)	83 (1.5%)	95 (1.7%)	0.87 (0.65-1.17)	39 (1.4%)	41 (1.5%)	0.95 (0.61-1.47)

MI=心肌梗死； CHD=冠心病。

发生两种以上不同类型事件的患者在表格纵列中至少出现1次，而在横排中仅出现1次。

表4：维生素E治疗法的总体疗效概况

第一次随访时，各治疗组中检测到的患者体内的胆固醇（总数目，包括高密度脂蛋白[HDL]和低密度脂蛋白[LDL]）、血糖及纤维蛋白原的含量较之于基准值并无发生重要的临床变化(图2)。整个研究过程中，血脂的变化程度最为不显著（数据未给出）。较之于对照组，服用n-3 PUFA的患者体内的甘油三酯浓度发生了明显的略微降低。

表3总结了关于n-3 PUFA疗效的全部概况。二维析因分析发现，发生死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中这些联合主要终点事件的风险出现了10%的显著相对降低（95% CI 1-18, p=0.048），但对于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其他联合终点事件的风险则并无表现出显著降低（11% [1-20], p=0.053）。

四维分析对n-3 PUFA的功效给出了更加清晰的界定（图3）。分析结果显示发生联合终点事件的概率相对降低了15%（2-26, p=0.023），而发生心血管疾病死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中的概率则相对降低了20%（5-32,

p=0.008）。

通过对主要终点各独立事件的分析发现，联合终点中出现的死亡率降低的现象（总死亡率下降20%，心血管疾病死亡率下降30%，发生猝死的可能性下降45%）几乎全部得益于n-3 PUFA的功效。而发生非致死性心血管事件的概率各组中则无明显差异。在对两个联合终点和总死亡率进行分析之后，研究表明针对相互作用所做测试的结果并不明显。而在对终点的各独立事件作类似分析时却出现了意义值（心血管疾病死亡率，p=0.0242；冠心病死亡率，p=0.0226；致死性和非致死性冠心病事件，p=0.024；猝死，p=0.010）。这些意义值更接近于n-3 PUFA的真实功效，并且表明四维分析结果并不受由于两种疗法联合而带来的效果修正效应的影响。

在根据析因设计对服用维生素E和对照组中的患者进行数据分析时，发现两组中的患者并无表现出明显的差异（表4）。同时也均无证据显示其疗效对联合终点和各独立事件的影响。治疗组对联合终点和总死亡率所做分析的结果类似。然而，在

对联合终点中心血管疾病死亡的各项独立事件进行二级分析时，研究发现了维生素E的一项潜在有益功效。该功效显示，维生素E对分析结果中所涉及的各项的影响程度呈现上升走势(从全因心血管疾病死亡率降低20%到猝死率降低35%)，并且该走势呈现出与n-3 PUFA疗效图趋同的趋势。服用维生素E的患者与对照组中的患者在发生非致死性心血管事件方面的概率并无差异，这点也与对n-3 PUFA的相关研究所取得的结果类似。

	n-3 PUFA和维生素E联合治疗组 (n=5666)	对照组 (n=2828)	相对风险 (95% CI)
主要终点			
死亡、非致死性MI和非致死性卒中	359 (12.7%)	414 (14.6%)	0.86 (0.74-0.99)
心血管疾病死亡、非致死性MI和非致死性卒中	285 (10.1%)	322 (11.4%)	0.88 (0.75-1.03)
二级分析			
全部致死性事件	236 (8.3%)	293 (10.4%)	0.80 (0.67-0.95)
心血管疾病死亡	155 (5.5%)	193 (6.8%)	0.80 (0.65-0.99)
心脏性死亡	120 (4.2%)	165 (5.8%)	0.72 (0.57-0.91)
冠心病死亡	114 (4.0%)	151 (5.3%)	0.75 (0.59-0.96)
猝死	67 (2.4%)	99 (3.5%)	0.67 (0.49-0.92)
其它死亡事件	81 (2.9%)	100 (3.5%)	0.80 (0.60-1.08)
非致死性心血管事件	147 (5.0%)	144 (5.1%)	1.01 (0.80-1.27)
其它分析			
CHD死亡和非致死性MI	228 (8.1%)	259 (9.2%)	0.87 (0.73-1.04)
致死性和非致死性卒中	44 (1.6%)	41 (1.5%)	1.06 (0.70-1.63)

MI=心肌梗死；CHD=冠心病。

发生两种以上不同类型事件的患者在表格纵列中至少出现1次，而在横排中仅出现1次。

表5: n-3 PUFA和维生素E联合治疗法的总体疗效概况

表5显示了联合治疗组与对照组所得结果之间的对比。通过对主要联合终点和总死亡率的探究发现，联合治疗法取得的疗效与仅服用n-3 PUFA所取得的效果一致。当将既使用n-3 PUFA又使用维生素E的联合治疗组所得的联合终点中死亡率、发生非致死性心肌梗死及发生非致死性卒中的概率与n-3 PUFA组(1.01 [0.87 - 1.17])或维生素E组(0.96 [0.83 - 1.12])的相关数据进行比较时，其结果并未显示联合治疗法拥有更显著的治疗效果。

在试验进行的第一年和研究结束时，分别有11.6%和28.5%服用n-3 PUFA的患者和7.3%和26.2%服用维生素E的患者永久性地终止了试验。相反的，在整个研究过程中，仅有2例不应接受维生素E治疗的患者及26例不应接受n-3 PUFA治疗的患者接受了上述药物治疗。由于中止治疗而出现药物副作用的患者比例在n-3 PUFA组中为3.8%，维生素E组中为2.1%。总体而言，治疗中最常出现的药物副作用表现为胃肠功能紊乱和恶心(出现上述二现象比例:n-3 PUFA组为4.9%和1.4%，维生素E组为2.9%和0.4%)。

各治疗组中突发癌症的患者人数为：对照组61人(2.2%)，n-3 PUFA组77人(2.7%)，维生素E组73人(2.6%)，联合治疗组65人(2.3%)；出现非致死性癌症病例的人数为：对照组33人(1.2%)，n-3 PUFA组41人(1.5%)，维生素E组35人(1.2%)，联合治疗组26人(0.9%)。

讨论

在3.5年的试验周期内，研究发现服用n-3 PUFA的治疗方法能够显著降低发生死亡、非致死性心肌梗死和卒中的概率，而服用维生素E则无此疗效。四维数据分析结果更加清晰、明确地凸现了n-3 PUFA的有益效果量，而维生素E则被证实缺乏此显著效果。

此处，需要特别强调试验结果中显示的对于死亡率的影响程度，它可用来为一些医学假想提供佐证，从而为那些在已患有心肌梗死的患者中开展的二级预防试验提供更为广泛的借鉴，同时也可作为试验结果提供病理生理学解释。试验中服用n-3 PUFA所得结果与在DART试验中所得结果一致。研究人员发现，两年多的时间里每周食用脂质鱼达两次的人群，其总死亡率下降了29%，而其发生非致死性心肌梗死的概率则没有降低。同样的效果也出现在两个大规模可观测性的研究之中，即健康专业人士研究和全美医师健康研究。聚特芬研究、随访期长达30年的西方电气公司研究、多危险因素干预试验的可观测性队列研究以及火奴鲁鲁心脏研究计划均显示，摄取鱼类和较低的冠心病发病率之间存在着显著的相关性。n-3 PUFA的保护功效在法国里昂膳食与心脏研究和由辛格及其同事主导的印度心肌梗死生存试验中也得到了有力的证实。由于试验中发生不明原因卒中的频度极高，而仅有11例为出血性卒中，故难以清晰地推测出各试验组有关该项目的比率。

早前，有临床和流行病学结论倾向于认为n-3 PUFA对于治疗心脏病有更加直接的疗效，而今大量试验性研究、动物研究、人类研究和体外研究已就上述观点的病理生理学依据进行了探究，并总体上验证了n-3 PUFA对于治疗心律失常方面的功效。尽管有充足记录显示n-3 PUFA对于促进类二十烷酸代谢、对抗炎症、促进组织因子生长、 β -氧化、治疗内皮功能紊乱、促进细胞生长因子发育和粘着分子的基因表达方面有显著效力，但就其缺乏在治疗动脉粥样硬化-血栓形成事件方面证据支撑的原因却难以得到解释。本试验中提供的一个原因可部分解释上述现象，即持续整个试验过程的大量的、预防性的干预手段导致其疗效不够凸显。

尽管不能轻易忽视四维分析结果中显示的维生素E在降低心血管疾病死亡方面的效力问题，但较之于n-3 PUFA，维生素E治疗组的试验结果并没有为试验之初甚至是时至今日人类所掌握的流行病学依据提供强有力的证据支撑。人类在GISSI预防性试验之前所掌握的信息是相互矛盾的：曾有一个试验得出这样的结论，认为服用维生素E能够显著降低发生心肌梗死的概率，同时，该试验显示总死亡率和因心血管疾病死亡的人数也没有显著增加，但这项试验在研究方法上存在着严重弊端。同时，也曾有数据显示低剂量(50mg/日)维生素E对降低心血管疾病死亡概率并无显著效力，以及非致死性心血管事件的非显著性(积极与消极)的修正效应，

然而该数据的来源人群却无法与本研究所涉及的患者群体相比较。

基于流行病学观察所得的预期收益与临床试验结果之间存在着差异，然而该差异的产生实则不足为奇。关于探究维生素 E 产生的潜在作用机制应当考虑其生物学背景，即应当将其置于心肌梗死患者已接受的所有其他治疗方案的生物疗效这一大的总体框架之中进行考虑，同时还要考虑由于受 GISSI 人群地中海式饮食习惯的保护作用而对最终疗效产生的影响因素。此外，试验或许还需要增加持续时间更长的干预手段的影响，以使得产生收益的生物机制的作用（该作用或许不同于服用 n-3 PUFA 产生的作用）足以显现出来，与此同时，也可显著改变整体风险状况和致死性事件的发病率。但是，由于在相同的试验环境下将产生前后一致、积极而又显著的结果，故在论及 n-3 PUFA 时也应作类似的考虑。

为进一步优化本试验的研究结果，下述几点因素应当考虑：试验性治疗方案所用药物剂量、研究的开放式设计、试验的整体临床重要意义、以及可观测到的 n-3 PUFA 的效果量。

研究中针对 n-3 PUFA 治疗所采用的养生法相当于坚持每日食用大量的脂质鱼（例如，100g 脂质鱼/日），但对该类食物机制作用的研究数据结果实则来自更高的 n-3 PUFA 纯“药理学”剂量（3-4g/日）的使用。同时，也有研究者倾向于采用更适合长期治疗的养生法。这样的养生法似乎不仅能取得与临床和流行病学推荐的“规定饮食”所能取得的相一致的结果，而且也可以与一些关于 n-3 PUFA 其他作用机制的新兴论点相契合。这些新兴论点中提到了相关 n-3 PUFA 的其他作用机制，它们与细胞膜饱和比发生的快速而又实质性的改变并无直接联系。

本试验所用维生素 E 的剂量要低于其他持续性临床试验中所用药物的剂量（只有在 α -生育酚、 β -胡萝卜素癌症预防研究试验中采用了 50mg/日的更低剂量标准）。然而，值得考虑的是，300mg/日的剂量早已超出了任何通过饮食摄取所能获取的剂量范围（例如，相当于日饮食 200 匙橄榄油），同时也超出了有益于成人健康的推荐膳食标准的十余倍。尤其需要注意的是，可观测性研究的结果表明日服用超过 100mg 的维生素 E 并不会产生额外收益。此外，有证据显示，使用低于本试验的剂量标准（本试验所用剂量为配合长期治疗而设计的剂量）来接受短期治疗可预防 LDL 氧化。然而，将预防 LDL 氧化等同于临床疗效就太过于简单了。更为可取的是，大多数流行病学研究所呈现出来的显著结果中可见的收益效果梯度实际上反映出常年习惯性服用高剂量抗氧化剂的患者们的总体行为态度。因此，究竟采用多少剂量的维生素 E 才能效果最显著、使用最安全，以及要产生维生素 E 假定的保护功效所需治疗的最短时间为多少，至今人们仍尚

未可知。一些持续性大规模随机试验中使用了其他剂量维生素 E 补充剂，其所得结果将更好的阐释维生素 E 这类抗氧化物质在降低心肌梗死患者和其他一些可能处于不同临床背景的患者们突发心血管疾病概率方面的疗效。

采用非盲设计的死亡率试验所面临的主要风险来自处方医生可能带有偏见的行为及患者可能具有的不同饮食习惯。然而，本研究所得数据可充分证明在整个试验持续过程中，四个治疗组在患者饮食习惯、采取包含推荐制疗法的二级预防和进行血运重建方面均十分相似（表 2）。相反的，试验监测所采取的实际策略则有可能导致患者出现不完全依从的现象。这点与在一群相对低风险特征被其他预防性干预因素大量覆盖的患者中进行长期二级预防护理时可能出现的现象相似。本研究严格遵守意向治疗原则，从而保证了试验中所见疗效十分接近于临床实践中所得结果。

关于 n-3 PUFA 治疗法作用在包含总死亡率、非致死性心肌梗死和非致死性卒中这一主要终点上的效果量可以量化为二维分析中发病风险 10%的相对降低以及四维分析中发病风险 15%的相对降低。尽管十分显著，这些结果依然明显低于本试验原计划预想的发病风险 20%的相对降低量。较之于在设计之初就将试验人群作为参照的试验，那些让患者接受过于集中的背景治疗的试验，其所得疗效结果往往低于试验预期的结果。因此，对照组中出现发生各事件的比率低于预期的 25%的现象就不足为奇了。尽管由于四维分析法避免了各治疗法效力间因相互作用而产生可能的干扰因素，理应被优先看作是能够显示“真实”结果的一种分析方法，但显现在主要联合终点各独立事件上的相关性更强的疗效因素（总体风险相对降低 20%，心血管疾病死亡率相对降低 30%）也应被考虑在内。关于终点中各种不同事件间的多重对比效应可通过适当的统计方法计算出来，但该结果并不能有效修正致死性事件四维分析结果的意义值。

对于这些拥有地中海式饮食习惯并且直接受前沿预防性药理学干预手段进行治疗的心肌梗死患者来说，长期日服用 1g n-3 PUFA 而非 300mg 维生素 E 对于预防死亡及死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中联合发生的风险十分有利。然而，所有的收益最终可归咎为总死亡率和心血管疾病死亡风险的降低。