

計畫編號：DOH94-TD-F-113-032

行政院衛生署九十四年度科技研究計畫

深海魚油對憂鬱症之保健功效：由雙盲對照試驗研究來探討
omega-3 fatty acids 在憂鬱症之預防與治療

研究報告

執行機構：中國醫藥大學附設醫院

計畫主持人：蘇冠賓

研究人員：邱偉哲

執行期間：(年月日) 94/01/01-96/12/31

*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，依合約之規定：

如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意*

目錄	(2)
中文摘要	(3)
英文摘要	(4)
前言	(5)
實驗步驟與方法	(6)
實驗結果	(8)
討論	(9)
參考文獻	(10)

中文摘要：

憂鬱症對患者及家屬造成巨大的身心傷害及社會經濟極高的負擔，但接受適當治療的患者竟然少於十分之一，而且目前的憂鬱症療法效果並不令人滿意，接受精神醫學治療（例如藥物治療或心理治療）的患者中，僅僅不到三分之二的患者能夠在 8 週內得到令人滿意的療效。病患不願意接受藥物治療、治療時產生副作用、順從性及療效不佳仍是精神科醫師每天在臨床醫療上面對的難題。

最近的研究顯示出，體內缺乏 n-3 多不飽合脂肪酸和憂鬱症有關，例如飲食中漁類消耗量愈高者其憂鬱症盛行率愈低、憂鬱症體內缺乏 n-3 多不飽合脂肪酸，意謂著漁類飲食（富含 n-3 PUFAs）和憂鬱症之間可能存在某種特定的關係。在國科會的補助下（蘇，NSC89-2320-B-038-046），我們先前已經完成一項初步的魚油輔助性研究，當時全世界沒有相關的研究，基於倫理的考慮，我們採用的是所謂「Add-on」的研究，意即未控制合併使用的抗憂鬱症藥物，結果發現，使用 n-3 多不飽合脂肪酸輔助治療的病患組在 21-item Hamilton Rating Scale for Depression 的分數下降程度上明顯優於使用對照組（Su et al., 2003），有了上述初步的結果，我們據此進一步提出**本項 n-3 PUFAs 單獨治療的研究**。

憂鬱症非常容易復發，再度發病的比例高達 50%至 80%（Keller et al., 1983c）。所謂「預防重於治療」，預防復發是憂鬱症治療最重要的一環。可惜的是，在飲食及保健食品的研究中，我們仍對於精神疾病，特別是相當常見的憂鬱症，仍然沒有較系統性的研究結果可以做為臨床應用的參考。

本研究的主旨將經由雙盲對照試驗來探討 omega-3 fatty acids 在憂鬱症之預防與單一治療的保健功效。

Abstract:

It is notable that societies consuming large amounts of fish and n-3 fatty acids appear to have lower rates of major depression. According to the Epidemiological Catchment Area survey, the elevated rates of depression among cohorts in the last century may be related to the increased consumption of saturated fatty acids and n-6 essential fatty acids and the decreased consumption of n-3 essential fatty acids. Moreover, in an intensive cross-national collaborative study, North American and European populations showed cumulative rates of depression 10-fold greater than Taiwanese population. It is suggested that decreasing n-3 essential fatty acid intake may affect the nervous system may increase the vulnerability to depression.

Recently, it has been hypothesized that the composition of fatty acid may play an important role in depressive disorder. Changes in phospholipids and cholesterol, which are structural components of cell membranes in human brain, may cause changes in membrane microviscosity and consequently in neurotransmitter systems. Serotonin (5-HT) and (nor)adrenaline are two main neurotransmitter which are thought to be related to the pathophysiology of major depression. Besides, we also have reported that augmentation with n-3 fatty acids to patients receiving antidepressant treatment could improve their residual symptoms.

There are no data at this stage to reveal whether the oral administration of n-3 fatty acids monotherapy would lead to effective mood stabilization in major depressive disorder. The aim of this study is to test whether high-dose n-3 fatty acids supplement would be an effective treatment in major depressive disorder.

(1) 前言：

根據世界衛生組織的報告(The World Health Report, 2001)，憂鬱症、癌症與愛滋病是本世紀戕害人類健康，造成人類失能的三大疾病。憂鬱症比糖尿病或高血壓來得更「流行」，一個人一生中罹患憂鬱症的可能性大於10%(Kessler et al., 1994)，但卻常常被忽略，也很少被早期發現。憂鬱症造成患者自尊的喪失、酒精及藥物濫用、身體健康的惡化及人際關係與生活品質的破壞。根據統計約有2/3的憂鬱症患者會企圖自殺，而10-15%的憂鬱症患者死於自殺(Jamison and Goodwin, 1999)。儘管憂鬱症有如此高的盛行和死亡率且對患者及家屬造成巨大的身心傷害及社會經濟極高的負擔，但令人意外的是接受適當治療的患者竟然少於十分之一(Lepine et al., 1997)。憂鬱症很少被診斷及治療的原因很多，病患不願意接受藥物治療、治療時產生副作用、順從性及療效不佳是臨床上的難題。

N-3 多不飽合脂肪酸在心臟病(Nestel, 2000; von Schacky, 2000; Siscovick et al., 2000; Kang and Leaf, 2000)、高血壓、腸胃道疾患(Belluzzi et al., 2000)、乾癬、免疫疾病(Donadio, Jr., 2000; Hughes and Pinder, 2000; James et al., 2000)、風濕性關節炎(Kremer, 2000; Linos et al., 1999)、抗癌...等等疾病上的保健功效，已有充分研究探討(Connor, 2000)，但和精神疾病的關係卻較少研究(Su et al., 2000b)。最近的研究顯示出，體內缺乏 n-3 多不飽合脂肪酸可能和重鬱症 (major depressive disorder) 的病因有關。

在憂鬱症患者之脂質生理研究中，Michael Maes 及 Malcolm Peet 等人多組的獨立團隊也發現，重鬱症患者在飲食中、血漿中或血球中 n-3 多不飽合脂肪酸的含量明顯低於正常對照組(Maes et al., 1996; Maes et al., 1999; Peet et al., 1998; Edwards et al., 1998a; Edwards et al., 1998b)。從流行病學研究中，學者發現 omega-3 多不飽合脂肪酸與憂鬱症的病因可能有密切的關連。例如，Hibbeln 在 Lancet 發表的流行病學研究中(Hibbeln, 1998)，發現飲食中漁類消耗量愈高者其憂鬱症盛行率愈低(如圖一)，在其他流行病學的研究也有類似的發現(Tanskanen et al., 2001a; Tanskanen et al., 2001b)，這意謂著漁類飲食(富含 n-3 PUFAs)可能可以預防憂鬱症。

在國科會的補助下(蘇，NSC89-2320-B-038-046)，我們先前已經完成一項

初步的魚油輔助性研究，我們收集了 40 位重度憂鬱症的患者，隨機分為兩組，除了原本的治療藥物之外，分別接受加入高單位的魚油萃取物（n-3 多不飽合脂肪酸）與 placebo，以平行組間、雙盲對照之研究設計進行八週的實驗，研究結果發現，使用 n-3 多不飽合脂肪酸的病患組在 21-item Hamilton Rating Scale for Depression 的分數下降程度上明顯優於使用對照組，而且該輔助治療的副作用和對照組並無明顯差異，該論文業已發表於國際期刊(Su et al., 2003)。但當時因為全世界尚沒有研究者使用魚油治療憂鬱症，基於倫理的考慮，我們採用的是所謂「Add-on」的研究，意即未控制合併使用的抗憂鬱症藥物，但有了這項初步的結果，我們據此進一步提出本項 n-3 PUFAs 單獨治療的研究。

此外，憂鬱症是非常容易造成復發（recurrence）及慢性化（chronic nature）疾病，流行病學的研究發現，首次發病的憂鬱症患者再度發病的比例約為 50%，但復發（≥兩次）的憂鬱症患者再度發病的比例就會高達 70%至 80% (Keller et al., 1983b)。所謂「預防重於治療」，預防復發是憂鬱症治療最重要的一環。目前公認預防憂鬱症復發最有效的方法是長期使用藥物和心理治療的合併。但是大部分的病患還是不能完全遵照醫囑，很多患者不願意長期服藥或參與心理治療，他們期待更多的選擇以利病情的控制。可惜的是，在飲食及保健食品的研究中，我們仍對於精神疾病，特別是相當常見的憂鬱症，仍然沒有較系統性的研究結果可以做為臨床應用的參考。

從 humanistic 及 scientific 的角度來看，n-3 PUFAs 不但安全，且對於治療特殊族群，如懷孕婦女、老人、有心血管疾病的重度憂鬱症患者，有極大的優勢。本研究的主旨將經由雙盲對照試驗及療效預測因子研究來探討 **omega-3 fatty acids** 在憂鬱症之預防與治療的保健功效。

（2）材料與方法

本實驗之第一部份為 8 週的平行組間、安慰劑雙盲隨機的單一治療（monotherapy）試驗。

STUDY DESIGN

經過第一次會談（Week -1）收集詳細的個人史、疾病史、相關之個人資料、

用 Taiwanese version of Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) 確定符合受案診斷標準及生理檢查、實驗室檢查，並完成下列之飲食頻率評估、血液檢體收集及精神狀態評估，而這些評估將在第 0, 2, 4, 6, 8, 12 週時重覆進行：

隨機分組之前 (Week -1)，每位受試者都會單盲 (single blind) 服用 1 週的安慰劑膠囊，若受試者症狀改善超過 20% 者，則被視為 placebo responder 而不能進入隨機分組的階段。

受試者在第 0 週 (Week 0) 被隨機分配到 n-3 脂肪酸治療組或安慰劑組，並持續治療 12 週。給予受試者一天 2 次，每次 5 顆膠囊，估計每日 n-3 脂肪酸劑量約為 4 公克的 EPA，再加上 2 公克的 DHA。安慰劑組則會同樣給予相同數量的安慰劑膠囊。不論是魚油或安慰劑膠囊，每個膠囊外觀皆相同並等重，治療組 n-3 脂肪酸乙酯膠囊內含 440 毫克 EPA 及 240 毫克 DHA。而安慰劑組膠囊內含橄欖油。每個膠囊都經過真空除臭及香料加味，且每克魚油加入 0.2 毫克之特丁基對苯二酚 (tertiary-butylhydroquinone) 及 2 毫克之維生素 E 做為抗氧化劑。n-3 脂肪酸的來源為深海鮭魚 (menhaden fish)。受試者在參加此項研究期間，將不會再接受其他型式的精神科藥物或心理社會治療，若病患合併無法容忍之焦慮或失眠時，可以給予 lorazepam 口服錠，最高可以到達每日 4 毫克。

收集血液的檢體將進行常規生化檢查，並分析其脂肪酸成份，我們將以 EDTA 的管子收集靜脈血，用來作為磷脂質的分析。紅血球則用離心機分離，並以生理時鹽水洗滌，且立刻儲存於 -80°C，直至進行脂肪酸分析前都將以冷凍的狀態保存。受試者的資料將受到保密，且保持檢驗人員單盲的狀態。分析脂肪酸的方法為薄層層析法及氣相層析法 (thin layer chromatography and gas chromatography) (Chiu et al., 2003)。

OUTCOME MEASUREMENT AND STATISTIC ANALYSIS

評估方法主要採用 HRSD 及 CGI 量表來評估，以及治療前後的評估數據，此實驗計劃者主要以 HRSD 及 CGI 為評估根據，分別在 -1 週，以及隨機分配後之第 0, 2, 4, 6, 8, 12 進行評估，試驗 12 週後，我們將採用 Intent-to-treat (IOT) 的原則收集可用之資料。先利用差異分析 (independent t-test) 比較兩者在憂鬱症嚴重度之差異，再利用 paired t-test 來探討兩組治療前後的改善差異。實驗結

束後將受試者可分為兩組，若改善達 50% 以上或 HRSD 量表已達 10 分以下者，則歸類到治療反應組，治療反應組和無反應組兩組將用 Chi-square 來統計是否有顯著差異。此外，我們也將利用 repeated-measures analysis of variance 把時間點做為 repeated factor, 治療類型 (placebo or omega-3 PUFAs) independent factor, 臨床資料 (如 age, onset of age, body mass index, duration of current episode, numbers of previous depressive episodes) 做為 covariates, 來探討兩組療效的差異。差異的顯著性定為 P 值 ≤ 0.05 。

(3) 結果

1. 已完成魚油及對照組原料採購及製造：

利用 evidence-based strategies 在文獻中查詢最適合的比例及劑量，目前已由美國及英國購得 n-3 多不飽合脂肪酸的原料一批，調配成 DHA 和 EPA 比例為二比一的濃度，並由 GMP 的製藥廠製成膠囊。

為防止因魚腥味造成雙盲的效果不佳，我們在膠囊中加入橙味香料，並添加 vitamin E 做為抗氧化之功能。

2. 研究員診斷信度檢測：

在此同時我們開始訓練研究人員，對於收案的標準達到理想的一致性，已完成研究員蘇冠賓、邱偉哲、林志仰、吳博倫、李連鳳、巫佩倫在 MINI, Hamilton Depression Rating Scale 診斷信度檢測。同時也開始進行研究助理的訓練，對於收集之生理心理功能的評估期達成較高的可信度。

3. 實驗室分離血液檢體及分析方法已確立，並開始進行血液收集及檢測：

在實驗室分離血液檢體及分析方法方面，我們先收集了 20 名健康的受試者，建立 thin-layer chromatography 實驗室方法，實驗步驟描述如下：

Fatty acid compositions of erythrocyte membranes will be analyzed by thin-layer chromatography. Blood samples will be analyzed for individual fatty acids with gas chromatography of methyl esters. Individual fatty acids will be identified by comparison of gas chromatographically (Lipid Standards, FAMES, Sigma Co., St.

Louis, MO, USA). The detailed step-by-step procedures will be described elsewhere (Edwards et al., 1998; Maes et al., 1999). Briefly, 0.5 gram of centrifuged, washed red blood cells will be placed into 16 × 150 mm test tubes with Teflon-lined screw caps, followed by adding 2 mL methanol/benzene solution (1:1, v/v). Samples will be vortexed at low speed while slowly adding 200 µL of acetyl chloride. Then, they will be gassed with N₂, capped tightly and heated at 100°C for 30 min. After samples will be cooled to room temperature, 5 mL of 6% K₂CO₃ was added and vortexed for 30 sec. Thereafter, samples will be centrifuged 10 min at 1500×g, and the benzene layer (upper layer) was taken and washed three times (10 min at 1500×g) with distilled, deionized water. The upper layer was then removed and placed in injection vials for analysis. Heptadecaenoic acid was added as the internal standard. Fatty acid methyl esters will be analyzed by capillary gas chromatography (Hewlett-Packard 5890 II Plus, Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, USA) equipped with a 25 m (0.32 mm id) capillary column (Hewlett-Packard FFAP, 0.25 gram film thickness, Hewlett-Packard, Palo Alto, Calif., USA) and flame ionized detector. The temperatures of injector and detector will be 230°C and 250°C, respectively, and the split ratio was 100:1. Initially, oven temperature was set at 160°C for 4 min, and temperature was then increased 2.5°C/min to 225°C and held for 20 min. Peaks will be integrated by a programmable integrator (Hewlett-Packard 3395, Hewlett-Packard, Palo Alto, Calif., USA). Fatty acid profiles will be identified by comparing the retention times with those of appropriate standard FA methyl esters. Laboratory measures will be conducted on coded samples by workers who will be blind to the information whether samples will be from bipolar subjects or controls. The detailed procedures have described and published elsewhere.

4. 已開始進行實驗個案收案、篩選、追蹤評估：

在所有的準備工作完成後，已於十一月開始篩選實驗個案，預定開始收案、篩選、及追蹤評估。

(4) 討論

在所有的準備工作完成後，已於十一月開始篩選實驗個案，預定開始收案、篩選、及追蹤評估。因此類的患者有較多的情緒及心理之症狀，故應有較多的準備工作及職前訓練。由於此類的個案於精神科的門診佔很高的比例，收案應無困

難。

N-3 多不飽合脂肪酸的膠囊成品的品質及成份皆相當優良。研究人員收案的標準及生理心理功能的評估皆達到高於百分之九十五以上之一致性。實驗室分離血液檢體及分析方法方面也相當的穩定。

(5) 重要參考文獻

Reference List

- Belluzzi,A., Boschi,S., Brignola,C., Munarini,A., Cariani,G. and Miglio,F., 2000. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr.* 71, 339S-342S.
- Chiu,C.C., Huang,S.Y., Su,K.P., Lu,M.L., Huang,M.C., Chen,C.C. and Shen,W.W., 2003. Polyunsaturated fatty acid deficit in patients with bipolar mania. *Eur Neuropsychopharmacol.* 13, 99-103.
- Connor,W.E., 2000. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 71, 171S-175S.
- Donadio,J.V., Jr., 2000. Use of fish oil to treat patients with immunoglobulin a nephropathy. *Am J Clin Nutr.* 71, 373S-375S.
- Hughes,D.A. and Pinder,A.C., 2000. n-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes. *Am J Clin Nutr.* 71, 357S-360S.
- James,M.J., Gibson,R.A. and Cleland,L.G., 2000. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr.* 71, 343S-348S.
- Jamison,K. and Goodwin,F., 1999. Suicide in manic-depressive illness. In: Jamison K. and Goodwin F. (Eds.), *Manic-Depressive Illness*, pp. 227-244.
- Kang,J.X. and Leaf,A., 2000. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 71, 202S-207S.
- Keller,M.B., Lavori,P.W., Lewis,C.E. and Klerman,G.L., 1983b. Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA.* 250, 3299-3304.
- Keller,M.B., Lavori,P.W., Lewis,C.E. and Klerman,G.L., 1983c. Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA.* 250, 3299-3304.
- Keller,M.B., Lavori,P.W., Lewis,C.E. and Klerman,G.L., 1983a. Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA.* 250, 3299-3304.
- Kessler,R.C., McGonagle,K.A., Zhao,S., Nelson,C.B., Hughes,M., Eshleman,S., Wittchen,H.U. and Kendler,K.S., 1994. Lifetime and 12-month prevalence of

- DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 51, 8-19.
- Kremer, J.M., 2000. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr*. 71, 349S-351S.
- Lepine, J.P., Gastpar, M., Mendlewicz, J. and Tylee, A., 1997. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol*. 12, 19-29.
- Linos, A., Kaklamani, V.G., Kaklamani, E., Koumantaki, Y., Giziaki, E., Papazoglou, S. and Mantzoros, C.S., 1999. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr*. 70, 1077-1082.
- Nestel, P.J., 2000. Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. *Am J Clin Nutr*. 71, 228S-231S.
- Siscovick, D.S., Raghunathan, T., King, I., Weinmann, S., Bovbjerg, V.E., Kushi, L., Cobb, L.A., Copass, M.K., Psaty, B.M., Lemaitre, R., Retzlaff, B. and Knopp, R.H., 2000. Dietary intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Clin Nutr*. 71, 208S-212S.
- The World Health Report, 2001. Mental health: new understanding, new hope WHO, Geneva.
- von Schacky, C., 2000. n-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 71, 224S-227S.