

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期中進度報告

Omega-3 多不飽合脂肪酸在精神分裂症之重要性：雙盲療效  
研究、精神病生理學及飲食頻率之探討(2/3)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-2320-B-039-010-

執行期間：91年08月01日至92年07月31日

執行單位：中國醫藥學院附設醫院精神科

計畫主持人：蘇冠賓

計畫參與人員：黃士懿

報告類型：精簡報告

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 92 年 5 月 26 日

# 行政院國家科學委員會補助專題研究計畫期中 報告

計畫名稱：

**Omega-3 多不飽合脂肪酸在精神分裂症之重要性：**

**雙盲療效研究、精神病生理學及飲食頻率之探討（第二年）。**

計畫類別：個別型計畫      整合型計畫

計畫編號：NSC-90-2320-B-039-010

執行期間：91年08月01日至92年07月31日

計畫主持人：蘇冠賓

共同主持人：黃士懿

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- 赴國外出差或研習心得報告一份
- 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：中國醫藥學院

中華民國92年05月15日

## 一、 中文摘要

本研究係根據精神分裂症病人體內缺乏 n-3 多不飽合脂肪酸，進而探討 (1) 大量補充 omega-3 多不飽合脂肪酸可以改善並治療精神分裂症症狀；(2) 精神分裂症患者在不同的臨床狀態下 (例如嚴重度及藥物治療前後)，紅血球 omega-3 多不飽合脂肪酸與正常對照組之比較；(3) 抗精神病藥物可改善精神分裂症症狀，並同時影響 omega-3 多不飽合脂肪酸之組成。

本研究的第一年，我們先測定精神分裂症患者在不同的臨床狀態下 (例如嚴重度及藥物治療前後)，紅血球 omega-3 多不飽合脂肪酸與正常對照組之比較，同時進行之部分開放研究，以明瞭 omega-3 多不飽合脂肪酸於華人之療效以及副作用特性，並使用於部份之適應症，並提供進一步雙盲研究之基礎與參考。

第二年，我們發表二例第一年中開放研究的個案 (Reference 1 and 2)，我們開始以平行組間、雙盲對照之研究設計進行八週的實驗，目前共收案精神分裂症患者共二十四名 (預定共收案 60 名)，主要研究員目前仍在保持雙盲中。

關鍵詞：omega-3 多不飽合脂肪酸 (omega-3 fatty acids)、魚油、精神分裂症、色胺酸、多巴胺

---

### Abstract

This is a three-year proposal to test the hypothesis that (1) oral administration of omega-3 PUFAs would lead to a therapeutic effect in schizophrenic patients, and (2) the

different characteristics of omega-3 PUFA composition could be revealed in different phases of schizophrenia and normal control, and (3) antipsychotic drugs could both relate to clinical improvement and to erythrocyte omega-3 PUFA compositions.

In the first year, we measured the RBC omega-3 PUFA composition to see if there is any correlation to the different characteristics of patients with schizophrenia. To enhance our experience in omega-3 PUFAs dosing strategies for Taiwanese subjects, we at first conduct a preliminary, open-label study concerning omega-3 PUFAs in the treatment of schizophrenia. And we published the open-labeled case report in the journal of European Neuropsychopharmacology.

For the second year, we have conducted the double-blind randomized-controlled trial and collected 24 patients with schizophrenia. The study is still undergoing by the investigators under the double-blind condition. We plan to recruit 60 patients.

Key words: N-3 ( $\omega$ -3) fatty acids, fish oil, depression, serotonin

---

## 二、 緣由與目的

本研究係根據精神分裂症病人體內缺乏 n-3 多不飽合脂肪酸，及 n-3 多不飽合脂肪酸之缺乏會造成腦部色胺酸 (5-HT) 和多巴胺 (Dopamine) 傳導異常等已知結果，進而探討大量補充 omega-3 多不飽合脂肪酸可以改善並治療精神分裂

症症狀及因為抗精神病藥物導致的高血脂症和糖尿病。

### 三、 結果與討論

第一年的時間中，由於以往尚無 omega-3 多不飽合脂肪酸使用於精神分裂症的經驗，故我們利用開放研究，以提供進一步雙盲研究之基礎與參考，並已發表其中二名個案 (Reference 1 and 2)。於此同時，我們並收集了 30 名雙極性精神病患者，建立實驗室方法與臨床評估之一致性，發表論文於今年的 European Neuropsychopharmacology (Reference 3)。其 RBC 之 omega-3 PUFAs 組成與下常對照組的差異如 Table 1。

在紅血球 omega-3 多不飽合脂肪酸的測定上，我們目前收集了精神分裂症 (N=23) 及正常對照組 (N=24) 的血液檢體，其中精神分裂症包括了 12 位 drug-free 的病患及 11 位用藥中的病患，初？的發現為正常對照組的 DHA 低於精神分裂症病患，而有用藥的精神分裂症病患之 AA 及 DHA 又低於 drug-free 精神分裂症病患。此外，本年度新增共二十四名平行組間、雙盲對照之研究精神分裂症患者。由於個案數仍在增加中，故最後的比較值將在期末成果報告中呈現。

### 四、 計畫成果自評

以上所述具發表價值，以本計畫 90-91 年度 (90-2320-B-038-046, 91-2320-B-039-010) 之經費與未來的一年 92 年度 (92-2320-B-039-002) 專題研究計畫經費之支持，已有數篇文獻被接受發表，如下 <五、參考文獻> 所列：

Table 1  
Erythrocyte membrane fatty acid levels between bipolar manic and normal controls

RBC membrane <sup>a</sup>	Bipolar manic (n=20)	Normal controls (n=20)	P value
PUFA, n-3 (%)			
18:4	0.84 (0.59)	0.53 (0.57)	0.102
20:5 (EPA)	1.14 (1.66)	0.86 (0.58)	0.484
22:6 (DHA)	0.82 (0.75)	1.58 (0.68)	0.002 <sup>b</sup>
PUFA, n-6 (%)			
18:2	8.43 (2.83)	7.33 (2.57)	0.210
18:3	1.30 (0.73)	0.95 (0.92)	0.198
20:4 (AA)	1.12 (0.63)	2.39 (0.95)	0.000 <sup>b</sup>
Total n-3	4.09 (2.67)	3.92 (2.07)	0.820
Total n-6	9.54 (3.03)	9.72 (2.95)	0.851
Ratios			
AA/EPA	2.63 (2.84)	5.07 (5.52)	0.086
n-6/n-3	3.05 (1.59)	3.02 (1.63)	0.963

<sup>a</sup> Erythrocyte values are presented as mg/100 mg of total phospholipid.  
<sup>b</sup> Significantly different ( $P < 0.05$ ).

### 五、 參考文獻

1. **Su KP**, Shen WW, Huang SY. Omega-3 Fatty Acids as a Psychotherapeutic Agent for a Pregnant Schizophrenic Patient. European Neuropsychopharmacology 2001; 11(4): 295-299. [SCI]
2. Chiu CC, Huang SY, Shen WW, **Su KP\***. Omega-3 fatty acid monotherapy for a pregnant patient with major depressive disorder. American Journal of Psychiatry 2003; 160(2): 385. (\* Correspondence author) [Erratum on affiliation: American Journal of Psychiatry 2003; 160 (4): 801] [SCI].
3. Chiu CC, Huang SY, **Su KP\***, Lu ML, Huang MC, Chen CC, Shen WW. Polyunsaturated fatty acid deficit in patients with bipolar mania. European Neuropsychopharmacology 2003; 13(2): 99-103. (\* Correspondence author). [SCI]

## 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

由歐洲精神醫學藥理學會每年所主辦的「歐洲神經精神藥理學學會會議」，主旨再於建立精神醫學、神經醫學、藥理學及各精神、神經相關之基礎或臨床研究的學術交流，原本為歐洲的區域性學會會議，這幾屆則擴大為容納數千位研究者參與的大型國際會議。

本屆為第十五屆，於 2002.10.5-9 假 *Barcelona, Spain* 舉行，由於與會學者眾多，報告主題很豐富，故會議雖長達四天，卻相當緊湊。

此次大會的主題包括：

- 一、Affective disorders 和 antidepressants: 包括 serotonergic modulation、residual symptoms treatment 等。
- 二、Psychotic disorders 和 antipsychotics: 包 antidepressants 和 antipsychotics 的併用問題、最近 Glutamate systems 的觀念等。
- 三、Anxiety disorders and anxiolytics: 包括 SSRI 在其他領域的應用上、impulsivity treatment 的觀念等。
- 四、Neuropeptides 的觀念應用。
- 五、Allosteric modulators 和 G-protein coupled receptors...等基礎的觀念。

### 一、與會心得

本次會議長達四天，演講講次相當多，僅將部份重要的觀念摘要如下：

1. 利用 knockout mice 來建立特定精神症候的動物模式上，有幾組學者已經發展出不錯的方法學，未來應可運用更高等的動物，例如狗或猿猴類，以建立更高等的精神病或行為模式。
2. 神經生理學上的發展，將有助於 schizophrenia 在 neurodevelopment 上面異常的發現和未來預防上的可能性，而將來的治療是否可以矯正這些問題也是可能的方向。
3. 在直接測病患腦部的異常方面，Neuroimaging 的進步也能有很大的幫助，此外，藥物治療在 neuroimaging 上的 modification 也將有助於研發新藥。
4. 在早期診斷和治療介入上，減少 morbidity 和 functional disability 為預防醫學上重要的目標。
5. 新一代藥物的發展方向，除了更加強藥物的療效之外（特別是 negative symptoms 及 cognitive impairment），副作用的減刑應該是更基本的要求（例如 EPS, akathisia, TD, 及本次與會我們強調的心臟毒性部份），而基礎研究也必須朝向更特異性的 neurotransmitters, receptors, signal transduction 的方向去發展。

### 二、考察參觀活動(無是項活動者省略)

### 三、建議

國科會目前也開始有專案補助國內有競爭力的研究計劃，建議在某些較有開創性或較冷門的題目上也能透過更健全的 review process 來改善獎勵的品質。

#### 四、攜回資料名稱及內容

1. European Neuropsychopharmacology 2002: 10 (supplement 3).
2. CD-ROM: Abstracts from the 15th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress.

#### 五、參考文獻：

K.P. Su<sup>1</sup>, C.C. Chiu<sup>2</sup>, S.Y. Huang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Department of Psychiatry, China Medical College and Hospital, Taichung, TAIWAN,*

<sup>2</sup>*Taipei City Psychiatric Center,* <sup>3</sup>*Graduate Institute of Nutrition and Health Sciences, Taipei, TAIWAN*

#### **Polyunsaturated fatty acid deficit in patients with bipolar mania: a possible connection between therapeutic and psychoimmunological findings**

**Background:** The aim of this study is to test the hypothesis that the depletion of polyunsaturated fatty acids of erythrocyte membrane in patients with bipolar disorder and to connect the previous therapeutic and psychoimmunological findings.

**Method:** Fatty acid compositions on erythrocyte membrane in 20 bipolar manic patients and 20 healthy controls were analyzed by thin layer chromatography and gas chromatography.

**Results:** The major finding was significantly reduced arachidonic acid (20:4 $\omega$ -6) and docosahexaenoic acid (22:6 $\omega$ -3) compositions in bipolar patients as compared to normal controls. P values were <0.0001 and 0.001 respectively. There were no differences in total  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs).

**Discussion:** This abnormality may relate to the mechanisms of mood stabilizers and the previous findings on the abnormal psychoimmunology of patients with bipolar disorder. Larger sample size on medicated patients or drug-free manic, well-controlled designs on the diet and smoking, and fatty acid composition measurements during full remission after the index episode are warranted in further studies.

**Acknowledgement:** The work was supported by the grants, NSC 89-2320-B-038-046 and NSC 90-2320-B-038-046 from the National Science Council, and China Chemical and Pharmaceutical Company, Taipei, Taiwan.