

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

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(3/3)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC92-2320-B-039-025-

執行期間：92年08月01日至93年07月31日

執行單位：中國醫藥大學附設醫院精神科

計畫主持人：蘇冠賓

計畫參與人員：黃士懿

報告類型：完整報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 93 年 11 月 3 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫期末報告

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（三年）。

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC90-2320-B-038-046, 91-2320-B-039-010,
92-2320-B-039-002

執行期間：90年08月01日至93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：中國醫藥大學

中華民國93年10月31日

一、

二、 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。

我們先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。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。第三年，我們共收案精神分裂症患者共四十五名，進行統計。

本研究發現，在飲食攝取方面，病患組總熱量攝取顯著高於控制組 ($p < 0.05$)；病患之油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸及總不飽和脂肪酸攝取量顯著高於控制組 ($p < 0.05$)，其他不飽和脂肪酸(包括 EPA 及 DHA) 攝取量有低於控制組的趨勢，但無統計上差異。在血漿脂肪酸方面，病患組二十二碳六烯酸 (DHA) 百分比顯著低於控制組 ($p = 0.010$)；紅血球磷脂質脂肪酸方面，病患組 C18:3 n-6 脂肪酸百分比顯著高於控制組，花生四烯酸(AA) 百分比 ($p < 0.05$)；此外，病患組 EPA 及 DHA 百分比呈現低於控制組的趨勢，但兩組未達統計上之顯著差異 ($p = 0.064$ 及 $p = 0.197$)。

在藥物的影響方面，olanzapine 對於 Triglyceride levels, LDL- Cholesterol levels

的升高及 HDL-Cholesterol levels 的下降顯著比 risperdone 來的明顯。

在雙盲介入性的研究方面，本研究並沒有發現 omega-3 多不飽合脂肪酸有優於對照組的效果，不論在精神病理的評量上，或是其他生化的差異上，兩組均沒有呈現明顯差異。只有在 Triglyceride level 上，omega-3 多不飽合脂肪酸有低於對照組的效果。

綜合以上結果，病患飲食脂肪酸攝取差異可能會影響到血液脂肪酸組成，omega-3 多不飽合脂肪酸的介入可以改善精神分裂症因服用 antipsychotics 造成之血脂及心血管相關的副作用，但對於精神病理的測量 (病情) 並無顯著的效果。本研究無法証實多不飽合脂肪酸 (如 AA, EPA 或 DHA) 在慢性穩定的精神分裂症之精神病理上扮演重要的角色，但是否如此仍需更多在急性期的研究來證明。

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 and second years, 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. We had also conducted the double-blind randomized-controlled trail and collected 24 patients with schizophrenia in the second years. In addition, we published the open-labeled case report in the journal of European Neuropsychopharmacology. For the third year, we recruited 45 patients to evaluate the effect of omega-3 fatty acids on the psychological measurement and lipid profiles.

The results showed that BMI and calorie intake of patients were significantly higher than those of control subjects ($p < 0.05$). Oleic acid, linoleic acid, α -linolenic acid, and total unsaturated fatty acid intake of patients were significant higher ($p < 0.05$). However, intake of other unsaturated fatty acids, including eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), were lower in patients than in control subjects. Percentage of plasma DHA and erythrocytic arachidonic acid (AA) in patients were significant lower than control subjects ($p < 0.05$). A lower composition of both EPA and DHA in erythrocytes was also found in schizophrenic patients ($p = 0.064$ and $p = 0.197$), however,

there were no significant difference. We concluded that the difference in dietary intake of patients could affect blood fatty acid composition.

As for the medication effect, we did find that olanzapine had a significant effect on lipid profiles, such as increased triglyceride, LDL-cholesterol, as well as decreased HDL-cholesterol, than risperidone in patients with schizophrenia. We suggested that patients receiving olanzapine should receive more attention on the safety monitoring of lipid changes and cardiovascular diseases.

In addition, we found that the intervention of omega-3 fatty acids is not beneficial to these chronic patients, there are no significant changes in the ratings of PANSS, NOSIE, CGI, ESRS, UKU Side-effects Rating Scale. The only effect revealed in this study is that patients in omega-3 group had a lower triglyceride level than patients in placebo group.

The specific polyunsaturated fatty acids as AA, EPA or DHA might play an important role in the psychopathology of schizophrenia. However, we did not find the benefit effect on the symptoms of schizophrenia. There might be some benefits in the lipid safety and cardiovascular risk. The patients in our study are relatively chronic. Other study with acute ill patients would be warrant. The outcome of schizophrenia may be improved by education and nutritional intervention in the future.

Key words: N-3 (ω -3) fatty acids, fish oil, depression, serotonin

三、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。

四、結果與討論

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。

此外，本研究發現，病患 BMI 顯著高於控制組 ($p < 0.05$)。在飲食攝取方面，病患組總熱量攝取顯著高於控制組 ($p < 0.05$)，在經熱量校正後，蛋白質、脂肪及醣類攝取量，以及三大營養素佔熱量百分比來分析，兩者無顯著差異；病患之油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸及總不飽和脂肪酸攝取量顯著高於控制組 ($p < 0.05$)，其他不飽和脂肪酸(包括 EPA 及 DHA) 攝取量有低於控制組的趨勢，但無統計上差異。在血漿脂肪酸方面，病患組二十二碳六烯酸 (DHA) 百分比顯著低於控制組 ($p = 0.010$)；紅血球磷脂質脂肪酸方面，病患組

C18:3 n-6 脂肪酸百分比顯著高於控制組，花生四烯酸(AA) 百分比 ($p < 0.05$)；此外，病患組 EPA 及 DHA 百分比呈現低於控制組的趨勢，但兩組未達統計上之顯著差異 ($p = 0.064$ 及 $p = 0.197$)。綜合以上結果，病患飲食脂肪酸攝取差異可能會影響到血液脂肪酸組成，而病患體內若干的特定脂肪酸 (如 AA, EPA 或 DHA) 在精神分裂症之精神病理上似乎扮演著重要的角色 (reference 4)。

我們發現，某些 antipsychotics 確實會對血脂肪有明顯作用，olanzapine 對於 Triglyceride levels, LDL- Cholesterol levels 的升高及 HDL-Cholesterol levels 的下降顯著比 risperdone 來的明顯，這意味著某些 antipsychotics 的使用要更加小心監測和血脂及心血管相關的副作用 (reference 6)。

在雙盲介入性的研究方面，本研究並沒有發現 omega-3 多不飽合脂肪酸有優於對照組的效果，不論在活性與負性症狀量表 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)，住院病患之護理觀察評量表 (Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation, NOSIE)，以及臨床整體評估 (Clinical Global Impression, CGI)。藥物副作用則以錐體外徑症狀量表 (Extrapyramidal Symptom Rating Scale, ESRS) 及 Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) Side-effects Rating Scale 評量上，兩組均沒有呈現明顯差異。只有在 Triglyceride level 上，omega-3 多不飽合脂肪酸有低於對照組的效果，這顯示 omega-3 多不飽合脂肪酸的介入可能可以改善精神分裂症因服用 antipsychotics 造成之血脂及心血管相關的副作用。

五、計畫成果自評

以上所述具發表價值，以本三年計畫（90-2320-B-038-046, 91-2320- B-039-010, 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，，如以下 <五、參考文獻> 所列：

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

RBC membrane ^a	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 ^b
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 ^b
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

^a Erythrocyte values are presented as mg/100 mg of total phospholipid.

^b Significantly different ($P < 0.05$).

六、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]
4. Huang SY*, Wu SS, Chiu CC, Kuo CJ, **Su KP**, Lu ML. Assessment of Dietary Intake and Blood Fatty Acid Composition in Patients with Schizophrenia. *Nutrition Science Journal* 2004; 29(1): 21-30. [Full text in Chinese]
5. **Su KP***, Huang SY*, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 2003; 13(4): 267-271. (* Correspondence author).
6. Wu PL, **Su KP***, Chiu CC, Shen WW. A pilot cross-over design study on safety of lipid profiles associated olanzapine and risperidone. In submission.