

重鬱症患者紅血球細胞膜磷脂質及血漿脂肪酸組成之分析

計劃編號：NSC 90-2320-B-038-057

執行期限：90年8月1日至91年7月31日

主持人：黃士懿 台北醫學大學 保健營養學研

一、中文摘要

近年來，許多研究指出，脂肪酸組成的異常可能是引起憂鬱症的原因之一，脂肪酸可與甘油以及其他成分如：膽鹼(choline)、肌醇 (inositol)等物質結合構成磷脂質，儲存於組織中。磷脂質是腦部所有細胞膜結構的主要組成份，當細胞膜磷脂質組成改變，可能會造成細胞膜微黏滯性或神經傳導系統的改變，如血清素及(nor)adrenaline，此兩種物質已被認為與憂鬱症的精神病理機制有關。另外，研究也發現，重鬱症患者血漿磷脂質組成與正常組比較有顯著差異。由此推測，磷脂質脂肪酸組成改變在重鬱症的精神病理學扮演重要角色。

截至目前為止，憂鬱症的精神生理學基礎研究尚有不明確的地方，且國人對於憂鬱症的基礎研究中，並無針對重鬱症的紅血球細胞膜磷脂質脂肪酸進行分析，因此，本研究將針對重鬱症患者紅血球細胞膜磷脂質脂肪酸組成進行分析，了解憂鬱症患者紅血球細胞膜磷脂質組成，並釐清重鬱症患者紅血球細胞膜磷脂質組成是否異常。

本研究於台北市立萬芳醫院精神科招募 60 位平均年齡 35 歲之重鬱症患者及 30 位平均年齡 31 歲之健康成人作為正常組，進行一般血液生化分析及紅血球細胞膜上磷脂質及血漿脂肪酸組成。結果發現，重鬱症患者血液白蛋白、總蛋白、直接膽紅素及鉀離子顯著比正常組低，而三酸甘油酯及鈉離子顯著高於正常組；重鬱症患者血漿脂肪酸組成以亞麻油酸(18:2 n-6)及花生四烯酸(20:4 n-6) 則顯著低於正常組，而 docosatetraenic acid 顯著高於正常組，但紅血球細胞膜磷脂質脂肪酸組成以亞麻油酸顯著低於正常組，而花生四烯酸及 Σ n-6/ Σ n-3 比例顯著高於正常組；血漿中前列腺素 E₂ 濃度顯著高正常組。此外，血漿中前列腺素 E₂ 濃度與紅血球細胞膜磷脂質中二十碳五烯酸(EPA)

呈顯著負相關，與 Σ n-6/ Σ n-3 多元不飽和脂肪酸則呈顯著正相關。在統計迴歸分析中發現，紅血球細胞膜磷脂質和血漿多元不飽和脂肪酸及血漿中前列腺素 E₂ 濃度與憂鬱症的嚴重程度並無顯著相關性。

二、研究目的

由於近年來因工業化腳步加快、社會壓力增加，國人罹患憂鬱症的比列逐漸增高。根據世界衛生組織(World Health Organization; WHO)統計發現，目前全世界約有 3%的人口罹患憂鬱症 (depression)，而針對台灣地區的流行病學研究報告也指出，國人憂鬱症盛行率約為百分之二至五，且是中老年人的主要精神疾病，此外女性發病率為男性的兩倍。此種情感障礙疾病的發生，會隨著年齡增長而增加；在各年齡層的發生率，也比其他精神疾病為高，而且有年輕化的現象⁽¹⁾。

憂鬱症的發生通常是多重因素交互影響所造成。研究顯示憂鬱症與遺傳、環境有顯著相關性⁽²⁾，此外，憂鬱症的發生原因也可能與年齡、生理狀態 (疾病、懷孕及授乳)及飲食行為有關。

多元不飽和脂肪酸可影響細胞膜流動性，如：電子傳遞訊息、受質敏感度及神經訊息的釋放⁽³⁾，及調節細胞膜其他功能，如：將細胞膜磷脂質的雙層結構變成微粒子或似圓錐體構造的能力⁽⁴⁾，而 n-3 多元不飽和脂肪酸可藉由影響細胞膜融合⁽⁵⁾、壓縮性⁽⁶⁾或細胞膜上蛋白質的交互作用⁽⁷⁾而調節蛋白質接受器的表現及結合親合力，如 serotonin receptor type 2 (5HT₂)⁽⁸⁾。

腦部乾重，有超過 65%以上是由脂質所組成的，磷脂質多元不飽和脂肪酸與磷脂質比例控制著細胞膜的功能⁽⁹⁾，有研究顯示，多元不飽和脂肪酸的缺乏會引起不同器官細胞膜的脂肪酸組成巨大的改變⁽¹⁰⁾。當腦部中多元不飽和脂肪酸組成不正常

時，可能改變細胞膜的細微構造，而影響到腦部的功能，因此，不正常細胞膜磷脂質組成的細胞結構可能是形成憂鬱症的一個因素之一⁽¹¹⁾。

Peet 及 Edwards 等人研究即指出，重鬱症患者紅血球細胞膜中 n-3 多元不飽和脂肪酸顯著低於健康受試者^(12,13)；1996 年 Maes 的研究也發現，憂鬱症患者血漿磷脂質中 AA/EPA 的比例有顯著增加⁽¹⁴⁾，此外，Adams 等人也發現，血漿磷脂質及紅血球細胞膜上 AA/EPA 比例與憂鬱症嚴重程度成顯著正相關，因此，憂鬱症患者體內脂肪酸的組成的確有些異常存在⁽¹⁵⁾。

然而紅血球細胞膜或血漿所發現 n-3 多元不飽和脂肪酸缺乏是否可以反映出腦部細胞膜結構及神經元的功能，目前則尚未有定論，但許多研究指出，紅血球細胞膜磷脂質可以反映出中樞神經細胞膜的脂肪酸組成⁽¹⁶⁻¹⁹⁾，而紅血球的多元不飽和脂肪酸比起血漿磷脂質組成是一個較好的指標來反映 n-3 及 n-6 脂肪酸的生理可獲率^(20,21)，Maes 等人也發現，飲食攝取的次亞麻油酸與紅血球細胞膜上的次亞麻油酸可當作反應憂鬱症嚴重度的預測值⁽¹¹⁾。因此，周邊的細胞模式，如紅血球，似乎可提供一個方便且快速的方法來研究腦部脂質代謝。

目前國內卻少有相關的研究針對於重鬱症患者紅血球細胞膜磷脂質脂肪酸組成做深入的探討，且亦無比較國人紅血球細胞膜磷脂質與血漿中的脂肪組成之間的差異，故本研究將針對國人重鬱症患者進行，紅血球細胞膜磷脂質及血漿中的脂肪酸分析，期望可以了解紅血球與血漿脂肪酸之間的相關性，同時增加對於憂鬱症致病的了解，更進一步的希望紅血球磷脂質脂肪酸組成可以當作一個及早發現憂鬱症或早期治療的生物標記。

本研究的內容於台灣尚無文獻發表，具有首創性，並且可作為研究日後憂鬱症的重要參考依據。

三、實驗方法

A. 篩選受試者

1. 重鬱組：重鬱症患者招募自臺北醫學大學附設萬芳醫院精神科門診初診的重鬱症病患，共有 60 位，

女性與男性分別為 45 及 15 位。病患由精神科主治醫師招募，經同意後進入本實驗，利用「DSM-IV 焦慮/憂鬱診斷標準」為主要診斷標準，並且參考漢氏憂鬱量表(Hamilton rating scale for depression; HRSD)來判斷重鬱症患者的嚴重程度。重鬱組的篩選條件如下：

- (1)「DSM-IV 焦慮/憂鬱診斷標準」診斷為重鬱症。
- (2)漢氏憂鬱量表在 18 分以上。
- (3)年齡在 18 至 65 歲之間的成年人。
- (4)排除酗酒、藥物濫用的習慣。
- (5)排除免疫與自體免疫方面的疾病、心血管疾、肝、腎、膽囊疾病、內分泌系統疾病、糖尿病等。

2、正常組：招募 30 位正常健康自願的成年人做為對照組，女性與男性分別為 23 及 7 位。排除有糖尿病合併症、高血脂症、抽煙、服用抗氧化補充劑及感染或肝、腎功能異常者。

B. 實驗設計

本實驗收集符合研究條件的重鬱症與正常組，共計兩組。重鬱組於初診時進行精神科醫師之間診，之後解釋實驗內容以及填寫同意書，並且進行基本資料的填寫、體位測量，另外預約空腹抽血時間，進行血液、生化分析。正常組於加入後，隨即解釋本實驗內容進行方式並填寫同意書、體位測量及空腹抽血，與重鬱組進行相同之血液生化及脂肪酸分析。

四、結果

重鬱組與正常組受試者之基本血液生化資料。結果顯示重鬱組血漿中之空腹血糖 (glucose; GLU) 及三酸甘油酯 (triglyceride; TG) Triglyceride 及鈉離子 (sodium ion; Na⁺) 濃度顯著高於正常組 (分別為 $p=0.014$; $p=0.001$; $p=0.035$; $p<0.00$)，但是血清中之總蛋白質、白蛋白、直接型膽紅素及鉀離子濃度則是重鬱組顯著低於正常組 (分別為 $p=0.003$; $p=0.026$; $p=0.027$; $p<0.00$)，其它生化資料並無顯著差異。而在血液之全血球計數值，發現重鬱組與正常組兩組之間並沒有顯著差異，但是，在白血球及單核球的數目方面，重鬱組則有高於正常組的趨

勢(表一)。

表一 受試者之基本血液生化資料

檢測項目	正常組 (n=30)	重鬱組 (n=60)
Glucose (mg/dL)	87.74 ± 8.69	96.17 ± 10.97*
BUN (mg/dL)	12.85 ± 3.05	11.55 ± 3.60
Creatinine (mg/dL)	0.85 ± 0.18	0.89 ± 0.18
Uric acid (mg/dL)	5.20 ± 1.19	5.10 ± 1.28
Total protein (g/dL)	7.69 ± 0.32	7.51 ± 0.42*
Albumin (g/dL)	4.50 ± 0.56	4.25 ± 0.34*
TBIL (mg/dL)	0.61 ± 0.41	0.66 ± 0.27
DBIL (mg/dL)	0.23 ± 0.20	0.14 ± 0.06*
AST (U/L)	16.5 ± 5.41	14.82 ± 11.99
ALT (U/L)	16.47 ± 9.36	22.38 ± 22.89
ALP (U/L)	63.82 ± 27.79	64.47 ± 14.96
GGT (U/L)	21.40 ± 12.13	27.83 ± 13.97*
Triglyceride (mg/dL)	62.73 ± 22.79	85.47 ± 53.28*
CHOL (mg/dL)	167.87 ± 30.62	179.87 ± 32.04
Na (mmol/L)	137.47 ± 3.23	140.95 ± 2.91*
K (mmol/L)	17.62 ± 15.65	4.86 ± 5.02*
Cl (mmol/L)	101.90 ± 5.05	102.88 ± 2.35
WBC (10 ³ /μL)	4.93 ± 0.85	6.82 ± 5.30
RBC (10 ⁶ /μL)	4.50 ± 0.54	4.57 ± 0.55
Hemoglobin (g/dL)	13.59 ± 1.05	13.82 ± 3.59
HCT (%)	41.68 ± 2.38	40.58 ± 4.20
MCV (fL)	89.80 ± 6.90	89.32 ± 8.04
MCH (Pg)	29.80 ± 2.76	29.49 ± 3.32
MCHC (g/dL)	32.80 ± 0.94	32.96 ± 1.32
P (10 ³ /μL)	238.47 ± 52.76	239.01 ± 59.06
RDW-SD (fL)	40.92 ± 2.46	42.07 ± 2.98
RDW-CV (%)	12.72 ± 0.76	13.93 ± 1.35
PDW (fL)	11.73 ± 2.09	11.75 ± 1.85
Neutrophil (%)	54.35 ± 7.70	56.39 ± 11.70

Lymphocyte (%)	36.39 ± 7.23	32.55 ± 9.65
Monocyte (%)	5.90 ± 1.57	6.75 ± 2.44
Eosinophil (%)	2.56 ± 1.43	3.17 ± 4.13
Basophil (%)	0.62 ± 0.32	0.64 ± 0.51

1. Means ±S.D means within a row with different superscripts are significant differences, p<0.05

2. TBIL: Total Bilirubin; DBIL: Direct Bilirubin;

二組受試者血漿脂肪酸組成比例資料結果顯示重鬱組血漿之亞麻油酸 (LA; 18:2 n-6)、花生四烯酸 (AA; 20:4 n-6) 皆顯著低於正常組 (分別為 $p=0.015$; $p=0.046$)，但在 docosatetraenic acid (22:4 n-6) 則是重鬱組明顯高於正常組 (分別為 $p<0.00$)，其他脂肪酸則無顯著差異(表二)。

表二受試者血漿之脂肪酸組成資料

檢測項目	正常組 ¹ (n=30)	重鬱組 ¹ (n=60)
SFA		
16:0	16.24 ± 6.23	18.36 ± 4.87
18:0	8.97 ± 3.52	9.50 ± 3.25
MUFA		
16:1	2.74 ± 7.04	1.41 ± 0.84
18:1	29.89 ± 14.29	30.13 ± 14.97
n-6 PUFA		
18:2	22.04 ± 10.16	17.90 ± 8.84*
20:4 (AA)	4.31 ± 2.62	3.21 ± 2.23*
22:4	0.75 ± 0.56	1.46 ± 0.92*
n-3 PUFA		
18:3	11.11 ± 17.70	15.56 ± 19.57
20:5 (EPA)	0.35 ± 0.38	0.20 ± 0.34
22:6 (DHA)	2.82 ± 2.03	2.15 ± 2.17
Ratios		
Σ n-6/Σ n-3	5.35 ± 3.71	12.70 ± 49.17
AA/EPA	34.50 ± 48.38	60.58 ± 106.86

1. Means ±S.D means within a row with different superscripts are significant differences, p<0.05

二組受試者紅血球細胞膜磷脂質之脂肪酸組成比例資料。結果顯示重鬱組紅血球細胞膜磷脂質之

亞麻油酸 (LA; 18:2 n-6)及總 n-6/總 n-3 比值皆顯著低於正常組 (分別為 $p=0.019$; $p<0.00$)，但在花生四烯酸 (AA; 20:4 n-6) 則是重鬱組明顯高於正常組 ($p=0.002$)，其他脂肪酸則無顯著差異(表三)。

表三 受試者紅血球細胞膜磷脂質之脂肪酸脂肪酸組成資料

檢測項目	正常組 ¹ (n=30)	重鬱組 ¹ (n=60)
SFA		
16:0	36.19 ± 5.58	34.93 ± 5.90
18:0	20.63 ± 4.14	20.56 ± 4.98
MUFA		
16:1	0.22 ± 0.25	0.18 ± 0.31
18:1	17.45 ± 3.22	17.14 ± 4.40
n-6 PUFA		
18:2	12.22 ± 8.08	9.27 ± 3.61*
20:4 (AA)	4.09 ± 1.76	8.80 ± 10.94*
22:4	8.42 ± 2.80	8.47 ± 3.80
n-3 PUFA		
18:3	0.35 ± 0.35	0.18 ± 0.76
20:5 (EPA)	0.05 ± 0.04	0.31 ± 1.93
22:6 (DHA)	0.29 ± 0.25	0.22 ± 1.04
Ratios		
Ωn-6/Ωn-3	63.45 ± 106.13	217.85 ± 194.17*
AA/EPA	156.52 ± 132.73	215.28 ± 270.98

1. Means ±S.D means within a row with different superscripts are significant differences, $p<0.05$

重鬱症患者血漿中前列腺素 E₂ 的濃度顯著高於正常組。正常組 PGE₂ 與紅血球細胞膜磷脂質及血漿多元不飽和脂肪酸之間並無顯著相關。重鬱症患者血漿中前列腺素 E₂ 的濃度與紅血球細胞膜磷脂質上 n-6/n-3 PUFA 呈顯著正相關 ($r =0.410$, $p=0.008$)，而與紅血球細胞膜磷脂質中 EPA 呈顯著負相關 ($r = -0.314$, $p=0.043$)，此顯示當重鬱組紅血球細胞膜磷脂質中 EPA 愈少，PGE₂ 產生的量愈多；

但 PGE₂ 與血漿多元不飽和脂肪酸之間則無任何顯著相關存在

五、討論

許多研究指出，脂肪酸組成的異常可能是引起憂鬱症的原因之一，文獻也發現，紅血球的多元不飽和脂肪酸比起血漿磷脂質組成是一個較好的指標來反映 n-3 及 n-6 脂肪酸的生理可獲率^(20,21)，此外，也有研究指出，飲食攝取的次亞麻油酸與紅血球細胞膜上的次亞麻油酸可當作反應憂鬱症嚴重度的預測值⁽¹¹⁾。因此，周邊的細胞模式，如紅血球，似乎可提供一個方便且快速的方法來研究腦部脂質代謝。因此本研究將針對重鬱症患者紅血球細胞膜磷脂質脂肪酸組成進行分析，了解憂鬱症患者紅血球細胞膜磷脂質組成，並釐清重鬱症患者紅血球細胞膜磷脂質組成是否異常。

本研究發現，重鬱組患者血漿中之白蛋白及總蛋白濃度顯著低於正常組。低白蛋白血症可能是飲食中蛋白質攝取不足，造成肌肉消耗及肝臟蛋白質合成受阻，或是內生性營養不良所造成 (endogenous dermalnutrition)⁽²²⁾，或是在反應重鬱症患者體內具有 acute phase response。Acute phase response 是生物體體內平衡產生混亂時所產生的反應，如感染、發炎、受傷或開刀⁽²³⁾，而 acute phase response 是一個系統性的反應，其牽涉到(1)免疫系統的異常，而造成細胞激素的產生，引起肝臟合成蛋白質功能改變⁽²⁴⁾；(2) 代謝變化，如 APPs 過度產生及身體負氮平衡；(3) 行為改變，有行動遲緩、厭食、體重減輕及昏睡；(4) 神經內分泌的改變，如 hypothalamic pituitary-adrenal (HPA)-axis 過度活化，當 HPA axis 活性過高，而使得 glucocorticoids 作用，產生蛋白質分解效應，造成血清蛋白質的下降，使重鬱症患者體內的處於負氮平衡⁽²⁵⁾，此外，AP response 亦會造成血清總蛋白的改變。

HPA axis 的活性改變會造成重鬱症患者體內免疫系統的改變⁽²⁶⁾，如系統性免疫(systemic immune)中巨噬細胞(phagocytic cells)、T 細胞、B 細胞的增殖以及自體抗體(autoantibody)的活性上

昇，且患者體內 monokines、cytokines、發炎指標 (inflammatory marker) 及 interleukin-6 (IL-6) 等物質的產生或分泌也會增加⁽²⁷⁻²⁹⁾。有研究指出，憂鬱症患者體內會伴隨有發炎反應的產生，此乃因 AA/EPA 比值上升及 n-6/n-3 PUFA 比值上升，而使憂鬱症患者體內細胞激素及 eicosanoids 濃度增加⁽¹⁴⁾，當給予憂鬱症患者補充 n-3 多飽和脂肪酸時，PGE₂ 的產生會顯著下降⁽³⁰⁾，而本研究也發現，重鬱症患者 PGE₂ 與紅血球細胞膜磷脂質的 EPA 含量呈現顯著負相關與 n-6/n-3 PUFA 呈現顯著正相關，此結果似乎也說明了重鬱症患者體內 EPA、eicosanoids 的產生量及 n-6/n-3 PUFA 的確有某種程度的相關性。

重鬱組紅血球細胞膜磷脂質及血漿中亞麻油酸皆顯著低於正常組，顯示重鬱症患者不管是在短期或長期的亞麻油酸飲食攝取皆顯著的低於正常組。此與 Peet 等學者結果相符合⁽¹²⁾，作者以 15 位重鬱症患者及 15 位健康受試者進行研究發現，重鬱症患者紅血球細胞膜之亞麻油酸 (18:2 n-6)、總 n-6 PUFA、二十二碳六烯酸 (DHA) 及總 n-3 PUFA 皆顯著低於健康者，而此可能是中度至重鬱症患者往往會伴隨有睡眠障礙、食物顯著攝取減少及體重減輕的現象，當食慾改變即可能會減少 n-6 及 n-3 多元不飽和脂肪酸攝取或單一種的多元不飽和脂肪酸攝取不平衡⁽³¹⁾。

重鬱組血漿中花生四烯酸顯著低於正常組，但紅血球細胞膜之花生油烯酸則顯著高於正常組。血漿中花生四烯酸含量降低的第一個可能因素是 n-6 多元不飽和脂肪酸的飲食攝取缺乏，而本實驗結果也得知血漿中亞麻油酸亦顯著下降，可相呼應重鬱症患者在飲食攝取上，n-6 多元不飽和脂肪酸有短期缺乏之情形。

第二個可能原因是體內代謝脂肪酸速率增加⁽³²⁾，血漿中花生四烯酸代謝成二十碳烯酸，如 PGE₂。在本實驗中發現重鬱症患者血漿中 PGE₂ 顯著高於正常組，而血漿花生四烯酸顯著下降，可知脂肪酸轉變成相關的代謝產物的速率變快，或血漿花生四烯酸併入紅血球細胞膜磷脂質中速率增

加。另外，多元不飽和脂肪酸對於自由基有高度的敏感性，易氧化形成脂質過氧化的中間產物。

本研究結果亦指出重鬱症患者紅血球細胞膜磷脂質花生四烯酸顯著高於正常組推測原因有：(1)血漿中的花生四烯酸藉由 CoAIT 酵素，將血漿中花生四烯酸轉移至紅血球細胞膜磷脂質，而引起紅血球細胞膜磷脂質的花生四烯酸上升。(2)可能是因為 PLA₂ 的活性上升⁽³³⁾，而增加磷脂質的分解，使得細胞膜上磷脂質的花生四烯酸進入紅血球中，而造成 PLA₂ 活性上升，則有研究指出是因非特異性的壓力所引起⁽³⁴⁾，壓力過大，即會可能引起脂肪酸的變化。(3)體內提高花生四烯酸濃度，目的為合成一些 eicosanoids。(4)重鬱症患者產生代償的作用。

許多研究指出，重鬱症患者體內 n-3 多元不飽和脂肪酸顯著低於正常組，然而在本研究中並無相類似的發現紅血球細胞膜磷脂質及血漿中 n-3 多元不飽和脂肪酸的改變。造成結果之間的差異，可能與飲食的習慣有關。1998 年 Hibbeln 發表於 Lancet 的流行病學研究中提出，在不同國家中憂鬱症盛行率與各國人民飲食中魚類的消耗量，有明顯的負相關，其中日本及台灣的重鬱症盛行率分別為 0.12% 及 0.8%，比起西方國家而言，憂鬱症盛行率較低⁽³⁵⁾。又因為 n-3 多元不飽和脂肪酸主要來自深海魚類，而台灣屬於海島型國家，魚類攝取種類及份量皆相當充裕，此外，而根據 2001 年劉等人的研究顯示，重鬱症患者在海鮮類及 n-3 多元不飽和脂肪酸之深海魚類攝取頻率與正常受試者並無顯著差異⁽³¹⁾，因此可能即是因為本實驗之兩組受試者在飲食習慣上，特別是魚類的攝取並無差異，因此在紅血球細胞膜磷脂質及血漿中 n-3 多元不飽和脂肪酸並無顯著差異。

另一部份則可能是因國外重鬱症患者身體內脂肪酸的代謝異常導致，其機轉可能包括一些酵素性及非酵素性或因重鬱症患者體內消耗過快等因素。Gattaz 等學者指出，精神分裂症患者紅血球細胞膜之多元不飽和脂肪酸的減少，與細胞膜之磷酸脂解酶 A₂ (phospholipase A₂) 之活性增加有關^(34,36)。

本研究發現紅血球細胞膜磷脂質中花生四烯酸

(AA)含量顯著上升，是否紅血球細胞膜磷脂質中花生四烯酸也可當作一項輔助判定憂鬱症嚴重程度的重要指標，然而卻沒有發現任何顯著的相關性，且在本實驗中也沒有任何多元不飽和脂肪酸與憂鬱症嚴重程度的有相關性。本研究的發現與先前的結果有所不同，推測原因可能是因為樣本的數目不足，或本研究中 n-3 多元不飽和脂肪酸未有顯著之差異，因此進行迴歸檢定後，並無有預測憂鬱症嚴重程度的能力，此部份之研究則仍待進一步之探討。

六、參考文獻

1. 李引玉等、毛家舫總校閱 (1991)實用精神科護理。匯華圖書出版有限公司。P:21-33 & 259-277 頁。
2. Kendler, K.S. The genetics of schizophrenia: a current perspective. (1986) *Psychopharmacol. Bull.* 22:918-22。
3. Kinsella, J.E. (1990) Lipid, membrane receptor, and enzymes: Effects of dietary fatty acids. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 14:S200-217
4. Murphy, M.G. (1990) Dietary fatty acids and membrane protein function. *J. Nutr. Biochem.* 1:68-79.
5. Sterner, D.C., Zaks, W.J. & Creutz, C.E. (1985) Stimulation of the Ca^{2+} -dependent polymerization of synexin by cis-unsaturated fatty acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 132:505-512.
6. Dratz, E.A., Lewis, J.W., Schaechter, L.E., Parker, K.R. & Kliger, D.S. (1987) Retinal rod GTPase turnover rate increases with concentration: a key to the control of visual excitation? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 146:379-86.
7. Hu, J.S., James, G. & Olson, E.N. (1988) Protein fatty acylation: a novel mechanism for association of proteins with membranes and its role in transmembrane regulatory pathways. *Biofactors* 1:219-226.
8. Pakala, R., Radcliff, J.D. & Benedict, C.R. (1999) Serotonin-induced endothelial cell proliferation is blocked by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 60:115-123.
9. Durrington, P.N. (1995) Lipids and their metabolism. In: Horrobin, P.N. (Ed.), *Hyperlipidemia, Diagnosis and Management.* Butterworth-Heinemann, Cambridge, pp.2-24.
10. Bourre, J.M., Dumont, O. & Durand, O. (1993) Brain phospholipids as dietary source of (n-3) polyunsaturated fatty acids for nervous tissue in the rat. *J. Neurochemistry.* 60:2018-2028.
11. Maes, M., Christophe, A., Delanghe, J., Altamura, C., Neels, H. & Meltzer, H.Y. (1999) Lowered ω 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res.* 85:275-291.
12. Peet, M., Murphy, B., Shay, J. & Horrobin, D. (1998) Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membrane of depressive patients. *Biol. Psychiatry.* 43:315-319.
13. Edwards, R., Peet, M., Shay, J. & Horrobin, D. (1998) Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membrane of depressive patients. *J. Affect. Disord.* 48:149-155.
14. Maes M., Smith, R.S., Christophe, A., Cosyns, P., Desnyder, R. & Meltzer, H.Y. (1996) Fatty acid composition in major depression: decrease ω 3 fraction in cholesteryl esters and increase C20:4 ω 6/C20:5 ω 3 ratio in cholesteryl ester and phospholipids. *J. Affect. Disor.* 38:35-46.
15. Adams, P.B., Lawson, S., Sanigorski, A. & Sinclair, A.J. (1996) Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with symptoms of depression. *Lipids* 31:S157-61.
16. Babin, F., Sarda, P., Limasset, B., Descomps, B., Rieu, D., Mendy, F., Crastes de Paulet A (1993) Nervonic acid in red blood cell sphingomyelin in premature infants: An index of myelin maturation? *Lipids* 28:627-630.
17. Bourre, J.M., Bonneil, M., Chaudiere, J., Clement, M., Dumont, O. & Durand, G. (1992) Structural and functional importance of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *Adv. Exp. Med. Biol.* 318:211-229.
18. Carlson, S.E., Carver, J.D. & House, S.C. (1986) High fat diets varying ratios of polyunsaturated to saturated fatty acids and linolenic acid, a comparison of rat neural and red cell membrane phospholipids. *J. Nutr.* 116:718-725.
19. Connor, W.E., Lin, D.S. & Neuringer, M. (1993) Is the docosahexaenoic acid (DHA 22:6. ω -3) content of erythrocytes a marker for the DHA content of brain phospholipids? *FASEB. J.* 7:152.
20. Bjerve, K.S., Fischer, S., Wammer, F. & Egeland, T. (1989) Alpha-linolenic acid and

- long-chain omega-3 fatty acid supplementation in three patients with omega-3 fatty acid deficiency: effect on lymphocyte function, plasma and red cell lipids and prostanoid formation. *Am. J. Clin. Nutr.* 49:290-300.
21. Stoll, A.L., Severus, W.E., Freeman, M.P., Rueter, S., Zboyan, H.A. & Diamond, E. (1999) Omega-3 fatty acid in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-control trial. *Arch. Gen. Psychiatry.* 56:407-412.
 22. McLaren, D.S. (1981) *Nutrition and its Disorders*, 3rd ed. Churchill, Livingstone, Edinburgh. Neuringer, M., Connor, W.E., Van, Petten, C. & Barstad, L. (1984) Dietary omega-3 fatty acid deficiency and visual loss in infant rhesus monkeys. *J. Clin. Invest.* 73:272-276.
 23. Heinrich, P.C., Castell, J.V. & Andus, T. (1990) Review article: interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.* 265:621-636.
 24. Baumann, H. & Gauldie, J. (1990) Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol. Biol. Med.* 7:147-159.
 25. Vermeulen, A. (1974) De bijnier. In: *Endocriene Ziekten en Stofwisselingsziekten*. Gent, Story, pp:157-226.
 26. Klasing, K.C. (1988) Nutritional aspects of leukocytic cytokines. *J. Nutr.* 118:1436-1446.
 27. Maes, M., Scharpe, S., Meltzer, H.Y., Bosmans, E., Suy, E., Calabrese, J. & Cosyns, P. (1993) relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res.* 49:11-27.
 28. Maes, M., Meltzer, H.Y., & Bosmans, E. (1995b) The monocyte-T lymphocyte hypothesis of major depression. Invited Editorial. *Psychoneuroendocrinol.* 20:111-116.
 29. Dentino, A.N., Pieper, C.F., Rao, M.K., Currie, M.S., Harris, T., Blazer, D.G. & Cohen, H.J. (1999) Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J. Am. Geriatr. Soc.* 47(1):6-11.
 30. Meydani, S.N., Endres, S., Woods, M.M., Goldin, B.R., Soo, C., Labrode, A.M., Dinarello, C.A. & Gorbach, S.L. (1991) Oral n-3 fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J. Nutr.* 121:547-555.
 31. 劉金華、謝明哲及黃士懿 (2001) 重鬱症患者飲食型態及於油補充後之改善效果。台北醫學大學保健營養學研究所碩士論文。
 32. Stevens, L.J., Zentall, S.S., Deck, L.J., Abate, L.M., Watkins, B.A., Lipp, A.R. & Burgess, J.R. (1995) Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Clin. Nutr.* 62:761-768.
 33. Noponen, M., Sanfilippo, M. & Samanich, K. (1993) Elevated phospholipase A₂ activity in schizophrenics and other psychiatric patients. *Biol. psychiatry* 34:641-649.
 34. Gattaz, W.F., Schmitt, A. & Maras, A. (1995) Increased platelet phospholipase A₂ activity in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 16:1-6.
 35. Hibbeln, J.R. (1998) Fish consumption and major depression. *Lancet* 351:1213.
 36. Rose, J.D. (1986) Disturbed hypothalamic control of Na-K-ATPase: a cause of somatic symptoms of depression. *Medical Hypotheses.* 19:179-83.