

編號：48

臺北市政府 95 年度計畫研究報告

阿茲海默症和正常老人在血液流變的差異及
omega-3 多不飽和脂肪酸對阿茲海默症老人血液
流變之影響

研究機關：臺北市立聯合醫院
完成時間：95 年 12 月 30 日

臺北市政府九十五年度計畫研究報告提要表

填表人：邱智強

電話：27263141ext1346

填表日期：95.12.30

研究項目	阿茲海默症和正常老人在血液流變的差異及 omega-3 多不飽和脂肪酸對阿茲海默症老人血液流變之影響		
研究單位及人員	臺北市立聯合醫院松德院區 邱智強、張素貞、吳曉恬	研究期間	95.1.1-95.12.30
報告內容摘要		建議事項	建議參採機關
<p>由於阿茲海默症曾被報導有血液流變異常情形，本研究在比較輕微認知功能缺損或輕中度阿茲海默症的老人，和認知功能正常老人在血液流變分析上之差異(主為測試紅血球聚集度及紅血球變形度)是否有差異。而認知功能缺損組在分別給予魚油及安慰劑(橄欖油)，其前後之血液流變是否有差異。結果發現認知功能缺損組與正常控制組的紅血球聚集度以及紅血球變形度並無顯著差異，而介入n-3多不飽和脂肪酸會使紅血球聚集度下降，但安慰劑組無變化。</p>		<p>建議衛生主管機關可多鼓勵相關研究，以釐清一般社會大眾使用魚油是否在認知功能下降等相關議題有好處，接下來的研究需要針對此類個案做較大規模、不同劑量魚油的研究、且進一步研究此種改善是否亦和腦部血流相關，且此種改善是否和認知功能狀況相關，而認知功能和 omega-3 多不飽和脂肪酸的相關情形。</p>	<p>衛生局等</p>

註：建議參採機關欄，請研究者就每一建議事項填註參採機關。

目 錄

壹、 緒論	
一、 研究動機	(4)
二、 目的	(4)
三、 範圍	(4-5)
四、 方法	(5-7)
貳、 文獻探討	(7-10)
參、 資料分析	(11)
肆、 主要發現	(11-16)
伍、 建議與結論	(16-19)

壹、緒論

一、研究動機

阿茲海默症為一常見之老年神經退化性疾病，罹病之老人會出現漸進式的記憶損害，其他認知功能缺損，影響到職業表現、社會功能甚至日常生活照顧，長期照顧對家庭、經濟及社會上皆造成極大的影響。初估台灣約有八萬以上的阿茲海默症患者，故對阿茲海默症的預防或如何延緩其智能下降的研究實刻不容緩。許多研究顯示阿茲海默症患者的血液動力學參數異常，是導致認知功能下降的可能原因；近來許多關於阿茲海默症的研究，在流行病學上、患者血液及腦部解剖的脂質研究、動物研究、甚至人體療效研究上，都指出 omega-3 不飽和脂肪酸和阿茲海默症的病理及治療上有重要的關聯性。本研究將以之前的研究作基礎，比較阿茲海默症患者和一般老人的血液流變之差異，並進一步測試添加魚油是否會如同銀杏淬取物可改善血液流變值。

二、目的

我們將收集輕微認知功能缺損或輕中度阿茲海默症的老人，比較他們和認知功能正常老人在血液流變分析上之差異(主為測試紅血球聚集度及紅血球變形度)

輕微認知功能缺損或輕中度阿茲海默症的老人將被分為兩組，分別給予魚油及安慰劑橄欖油，並測試其前後之血液流變是否有差異，及兩組間的血液流變是否有差異

三、範圍

預計收集兩組老人進行研究，一組為輕微認知功能受損或輕度至中度老人失智症，另一組為認知功能在正常範圍之對照組。

四 方法

1. 受試者選擇標準與數目

預計收集兩組老人進行研究，一組為輕微認知功能受損或輕度至中度老人失智症(認知缺損組)，另一組為認知功能在正常範圍之對照組。

(A). 輕微認知功能受損或輕度至中度老人失智症

收案標準(Inclusion Criteria)

我們將由精神科或神經科專科醫師，依據 Diagnostic and Stastistical Manual of Mental Disorders 第四版(APA 2000)或 National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stoke-AD and Related Disorders Association criteria (McKhann 1984) 診斷出 possible or probable 阿茲海默症，再以 Mini-Mental State Examinatin (MMSE) (Flostein 1975)大於 10 分及小於 26 分，Clinical Dementia Rating scale(CDR)分數為 1 或 2 (Morris et al., 1993)定義其為輕度或中度老人失智症，並輔以腦波檢查排除其他原因，有必要時再做腦部斷層掃描。輕微認知功能受損(mild cognitive impairment) (Petersen et al., 1999) 則是以有記憶受損之抱怨、正常的日常生活、正常的一般認知功能、相較年齡的記憶異常及尚未達到失智標準診斷。

排除標準(Exclusion Criteria)

病人若有正活躍之腸胃、腎臟、肝臟、內分泌或心臟血管系統、或除阿茲海默症外的原發性神經或精神科的疾病、正治療之低甲狀腺症或有酒精或藥物濫用與以排除。其他則如出血性中風史、癌症、胰島素依賴型的糖尿病、控制不佳的糖尿病、氣喘、慢性肺病、血液疾病及維他命 B12 或葉酸缺乏、凝血功能異常史、PT, PTT 延長。個案於一個月內不能有用過膽鹼酶抑制劑，且在試驗期間不能使用高劑量抗凝血劑及阿斯匹靈、抗乙醯膽鹼、高劑量的傳統三環或四環抗鬱劑、高劑量抗精神病藥物、治療巴金森氏症的藥物及中樞神經刺激劑，其他的藥物皆可使用。若不合以上條件須與以排除(Roger et al., 1998; Rosler et al., 1999; Tariot et al., 2000)。

(B). 正常控制組

此組將由研究的醫師確定其並無腦傷的證據或病史，無精神疾病史，長期藥物或酒精濫用或任何可能影響腦部之疾病，所有的個案接受評估及神經生理測試未有認知功能之缺損。

2. 試驗設計及進行方式

本試驗將分為兩大部分。

(A). 第一部份為探討失智或輕微記憶功能受損老人和正常老人的血液流變值比較是否有差異

在取得個案之同意書後，個案都將接受精神科專科醫師或神經科專科醫師診斷評估，及心理師之神經生理評估含 Mini-Mental State Exam (MMSE)、Clinical Dementia Rating scale(CDR) 、 Alzheimer' s Disease Assessment Scale-cognitive subscale score; ADAS-cog) 、 Cognitive Abilities Screening Instrument;CASI) 、 Clinician' s Interview-Based Impression of Change-Plus; CIBIC-Plus)及 Hamilton depression rating scale (Hamilton 1960) 等。它們也將空腹接受抽血檢驗：含全血檢查、維他命 B12 或葉酸、

一般生化檢查、凝血時間(PT, PTT)、測試血漿中及紅血球上不飽和脂肪酸中的含量，及含紅血球聚集及紅血球變形等血液流變值

(B)第二部份為為24週的雙盲安慰劑控制之研究，探討Omega-3不飽和脂肪酸相較於對照組，其前後之血液流變是否有差異，且此差異使否和多不飽和脂肪酸變化相關

輕微認知功能受損或輕度至中度老人失智症之個案，將隨機雙盲分為兩組進行 24 週之研究。每一顆試驗用魚油含 omega-3 不飽和脂肪酸 180mg eicosapentanoic acid (C20:5 ω 3) 及 120mg of docosahexanoic acid (C22:6 ω 3)，並輔以 tertiary-butylhydroquinone, 0.2 mg/g 及 tocopherols, 2 mg/g (Stoll et al., 1999)。安慰劑則為外表完全相同之膠囊內含物為橄欖油。第一組將給予安慰劑（主為橄欖油），第二組為魚油，每天 6 顆 omega-3 不飽和脂肪酸 (2 gm/day)。之後，於第 6、12、18、24 週分別予以測試 MMSE、CDR、ADAS-cog、CIBIC-plus，並針對副作用追蹤，及抽血檢驗測 PT、PTT，血糖檢驗及一般生化檢查，及血漿、紅血球上不飽和脂肪酸中的含量及含紅血球聚集及紅血球變形等血液流變值。

3. 實驗室多不飽和脂肪酸與血液流變分析

血液樣本將以氣象層析法(gas chromatography)分析個別脂肪酸 (Lipid Standards, FAMES, Sigma Co., St. Louis, MO, USA)，個別的不飽和脂肪酸，將和標準的脂肪酸甲基酯比較其停留時間而得，主要是參照 Edward 及 Maes 等人的測試方法(Edwards et al., 1998; Mase et al., 1999)。血液流變將以型號 LG-B-190 之 Ektacytometer 以機器操作，直接讀取數據。研究室的操作，將由對個案臨床狀況不知的實驗人員進行，且僅將樣本標以研究編號。

貳、文獻探討

阿茲海默症為一常見之老年神經退化性疾病，罹病之老人會出現漸進式的記憶損害，其他認知功能缺損，影響到職業表現、社會功能甚至日常生活照顧(APA, 2000)，長期照顧對家庭、經濟及社會上皆造成極大的影響(Liu et al., 1991)。台灣老年人失智症的盛行率約為 1.9%至 4.4%，其中約一半為阿茲海默症，由於台灣老年人口已佔總人口比例達 8.6% 以上(Liu et al., 1996)，初估台灣約有八萬以上的阿茲海默症患者，故對阿茲海默症的預防或如何延緩其智能下降的研究實刻不容緩。

在 80 年代即有學者發現血液的黏滯性與腦部血液流動性有高度負相關(Humphrey et al., 1979)，而近年更有報告指出血液動力學與心智改變具有相關性(Tomiyama et al., 2000)，學者 Crawford 指出阿茲海默症及其他的失智症常有腦部血流量降低的情形發生(1996)，並且許多研究顯示阿茲海默症患者的血液動力學參數異常是導致認知功能下降的可能原因(Ajmani et al. 2000)，許多研究以電子顯微鏡及免疫生化學推論阿茲海默症的發生，是由於血運輸營養素減緩而導致神經病變。

臨床上有許多疾病會導致腦部血流惡化，例如腦部創傷(Ries et al. 1993)，冠狀動脈疾病，腦部缺血或是基因中有 apolipoprotein E4 對偶基因，這些都會增加阿茲海默症的危險因子。更有許多證據顯示由於阿茲海默患者腦部微血管產生畸變，使血液動力學參數不正常，而導致腦部微血管運輸葡萄糖，氧氣以及其它維生素的功能下降，使神經細胞無法得到足夠能量供給(De la Torre et al., 1994)。研究發現腦部血流以及血液流變是造成阿茲海默症的神經退化使之發病，由於血液流變改變而使腦部產生損害，促使自然殺手細胞淋巴細胞(Natural killer lymphocytes)釋出 $TNF-\alpha$ 以及 $IFN-\gamma$ 而引發免疫反應而產生高纖維蛋白原血症(hyperfibrinogenemia)及增加紅血球聚度(Solerte et al., 2000)，而紅血球聚集度增又會使血液黏稠度更增加使血液流動不易。

因此複雜思考模式或是使用藥物來減少血管的阻力(例如使用 aspirin 或是非類固醇止痛藥 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs))進而增加腦部的血流量，都會減少罹患阿茲海默症發生的危險率。以年齡做比對，發現阿茲海默症患者顯著比健康老人腦部下降以及代謝降低，推論由於腦微血管的不正常使腦部血流下降導致腦部代謝降低，而產生了神經纖維糾結及老化斑。因此阿茲海默症患者的腦部是由於生理及病理的不正常導致認知功能下降(De La Torre 1997)。

目前在藥物處遇上以膽鹼酶抑制劑為主，其可延緩輕度至中度的阿茲海默症患者疾病的進行，但較常有的副作用為腸胃不適、少見的心臟血管副作用、肌肉痠痛、失眠及惡化憂鬱症及藥物的交互作用等。近來許多關於阿茲海默症的研究，在流行病學上、患者血液及腦部解剖的脂質研究、動物研究、甚至人體療效研究上，都指出 omega-3 不飽和脂肪酸和阿茲海默症的病理及治療上有重要的關聯性(Kalmijn 2000; Grant 2000; Conquer et al., 2000; Gamoh et al., 2001; Hashimoto et al., 2002)。omega-3 不飽和脂肪酸在臨床研究上，由於其除輕微腸胃道不適，並無明顯之副作用，且相較於膽鹼酶抑制劑，並無心臟血管等副作用，相反地可降低血脂肪且降低心肌梗塞患者的死亡率，而且甚至有改善憂鬱症的效果，一般大眾對它接受度也較高(Nemets et al., 2002)。

但至今僅有 2 篇相關的人體研究(Yehuda et al., 1996; Otsuka 2000)。在 Otsuka 的研究中，在給予病人 eicosapentaenoic acid(EPA) 900mg/day 三個月後，認知功能在 MMSE 的評估上明顯的改善，且效果持續至 6 個月；但此研究並未使用 DHA，且其並非雙盲安慰劑之研究。而在 Yehuda 一隨機雙盲有安慰劑控制的研究中，接受 omega-3 及 omega-6 不飽和脂肪酸的阿茲海默症病人，在短期記憶的改善明顯優於控制組；然而此項研究僅 4 周而已，並無法檢驗其長期的保護效果。我們在衛生署支持下進行魚油對輕微認知功能受損及輕中度阿茲海默老人的效果，初步結果顯示雖其並無在記憶力上有明顯改善，但整體臨床評估卻改善，且非由改善憂鬱症而來(Chiu et al., submitted)，

本研究將以我們原來的研究作基礎比較阿茲海默症患者和一般老人的血液流變之差異，並進一步測試添加魚油是否會如同銀杏淬取物改善血液流變值。本研究的執行將有助於對阿茲海默症病理機轉的瞭解，及在預防及治療上提供一新的方向。

參、資料分析

統計分析將依 intent-to-treat 之基礎，資料分析將採 last-observation -carried-forward 的方法。在第一部份血液流變之比較將以 independent *t* test 來測試。第二部分 Omega-3 不飽和脂肪酸的雙盲研究上，各個時間點之血液流變的變化在各組間的差異也會以 ANCOVA 分析，若確實有差異將會各組間再以 Fisher's two-tailed test 來測試。所有的假說測試皆為雙尾，若 *p* 質小於或等於 0.05 定為有統計上意義。

肆、主要發現

阿茲海默症病患與健康老人之各項比較結果

本試驗共招募 58 位受試者，認知缺損組 38 位，健康組有 20 位。認知缺損組(含阿茲海默症組及輕微認知功能缺損個案)，男女各半皆為 19 位；而健康組男性共有 12 位，女性共有 8 位。

一、認知缺損組與控制組的基本資料

表一為兩組之基本資料，認知缺損組平均年齡為 75.5 ± 9.7 歲，平均教育年數為 8.4 ± 5.4 年，有 6 位有糖尿病，10 位有高血壓，3 位有氣喘；健康組平均年齡為 69 ± 6.7 歲，平均教育年數為 11.8 ± 3.9 年，有 1 位有糖尿病，9 位有高血壓。兩組之年齡無顯著上的差異，而教育程度有顯著上的差異 (8.4 ± 5.4 vs 11.8 ± 3.9 $p = 0.03$)。

在認知缺損組的心智評估分數 CDR、ADAS-cog、CASI 以及 MMSE 皆與健康組老人有顯著差異，在憂鬱指數量表(Hamilton)分數兩組間並無顯著差異。

表一、認知缺損組與正常控制組一般基本資料^{1,3}

Parameters	認知缺損組	正常控制組	P value ²
Sample Number	38	20	--
Age (yr)	75.5 (9.7)	69 (6.7) ^b	0.006*
Sex (M/F)	19/19	12/8	--
Education (yr)	8.4 (5.4)	11.8 (3.9)	0.031*
CDR	0.79 (0.5)	0.47 (0.4)	0.006*
ADAS-Cog	10.1 (7.7)	4.0 (1.7)	0.000*
CASI	77.9 (14)	92.4 (3.6)	0.000*
MMSE	24.4(4.7)	28.4 (1.2)	0.000*
Hamilton	2.9 (3.5)	3.9 (4.4)	0.363

¹Values are reported as mean (SEM).

²Symbol "*" means analysis by *Chi-square* test and Independent-*t* test, significant at $p < 0.05$.

³--" means not determined.

二、認知缺損組與健康組的一般生化結果

在表二為兩組之一般生化之結果。一般生化分析有葡萄糖(Glucose)、三酸甘油脂(TG)、總膽固醇(T-CHO)、高密度膽固醇(HDL-C)、低密度膽固醇(LDL-C)、維生素 B12、葉酸、甲狀腺原氨酸(T3)、甲狀腺刺激素(T4)、甲狀腺刺激素(TSH)、凝血功能(INR)、凝血酶原時間(PT)發現兩組間皆無顯著差異，只有活化部分凝血時間(A.P.T.T.)有顯著差異(30.56 ± 3.9 vs 28.15 ± 4.5 $p=0.046$)。

表二、認知缺損組與正常控制組血液生化結果^{1,3}

Parameter	認知缺損組	正常控制組	P Value ²
Sample Number	38	20	--
Glucose (mg/dL)	103.4 (6.7)	93.4 (1.4)	0.16
TG (mg/dL)	119.6 (8.8)	104 (10.8)	0.26
T-CHO (mg/dL)	192.5 (7.4)	198.8 (6.6)	0.54
HDL-C (mg/dL)	59.1 (3.4)	58.2 (2.5)	0.83
LDL-C (mg/dL)	118.1 (5.5)	122.4 (8.5)	0.66
Vit B ₁₂ (pg/mL)	750.1 (95.4)	817.7 (87.5)	0.61
Folate (ng/mL)	12.5 (1.0)	14.9 (0.9)	0.74
T ₃ (ng/mL)	1.2 (4.3E)	1.3 (4.2)	0.19
T ₄ (ug/dL)	8.1 (0.3)	8.1 (0.3)	0.96
TSH (uIU/mL)	1.8 (0.3)	1.6 (0.2)	0.55
A.P.T.T (sec)	30.56 (3.9)	28.15 (4.5)	0.046*
Prothrombin time (seconds)	11.02 (0.2)	10.68 (2.04)	0.37

¹Values are presented as mean (SEM).

²Symbol “*” means analysis by Independent-*t* test, significant at $p < 0.05$.

³ TG, triacylglyceride; T-CHO, total cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; T₃, tri-iodothyronine; T₄, thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone; A.P.T.T, activated partial thromboplastin time

三、 認知缺損組與健康組之血液流變結果

表三為兩組之血液流變之結果。不論是 700 剪切率下的紅血球聚集度及紅血球變形度，在認知缺損組與健康組相比較皆無顯著差異。在本試驗之失智組 n-3 不飽和脂肪酸及紅血球變形及聚雙度之相關性探討，發現紅血球上的 n-3 多不飽和脂肪酸確實與紅血球變形度呈現顯著正相關 ($p = 0.006$)，且與紅血球聚集呈現顯著負相關 ($p = 0.035$)

表三、認知缺損組與健康組的紅血球聚集與紅血球變形結果^{1,3}

Parameter	認知缺損組	正常對照組	P value ²
Sample number	38	20	--
RBC aggregation	4.6438	4.0516	0.175
RBC deformation index ($\dot{r}=700$)	0.5811	0.6042	0.130

¹Values are reported as mean (SEM).

²Symbol "*" means analysis by *Chi*-square test and Independent-*t* test, significant at $p < 0.05$.

³--" means not determined.

第二部份：阿茲海默症病患給予雙盲安慰劑控制試驗介入前各項比較結果

共有 30 位認知缺損組以隨機雙盲之方式分為魚油組(n=15)與安慰劑組(n=15)，其結果分析如下。

一、魚油組與安慰劑組介入前之一般基本資料

在年齡、CDR 以及 MMSE 的 3 項比較中發現，魚油組及安慰劑組並無顯著之差異($p > 0.05$)。在 ADAS-cog、CASI 及憂鬱量表(Hamilton Depression Rating Scale)兩組亦無顯著差異。

二、魚油組與安慰劑組介入前血液生化結果

在表四中顯示，在介入之前魚油組與安慰劑組之生化值比較，除了高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)，安慰劑組比魚油組有顯著高以外，其它包括葡萄糖，三酸甘油脂(TG)，低密度脂蛋白膽固醇(LDL)、維生素 B12、葉酸(Folate)、甲狀腺原氨酸(T3)、甲狀腺素(T4)、甲狀腺刺激素(TSH)、活化部分凝血時間(A.P.T.T.)、凝血功能(INR)以及凝血酶原時間(PT)魚油組與安慰劑組皆無顯著差異。

表四、魚油組與安慰劑組介入前血液生化結果^{1,3}

Parameter	Fish oil	Placebo	P Value ²
Sample Number	15	15	--
Glucose (mg/dL)	109.4(33.7)	106.1 (48.9)	0.86
TG (mg/dL)	125.7 (52.2)	109.9 (41.3)	0.46
T-CHO (mg/dL)	187.6 (34.7)	196.7 (32.6)	0.56
HDL-C (mg/dL)	50.5 (13)	71.2 (17.1)	0.009*
LDL-C (mg/dL)	117.1 (25.5)	105.9 (27.3)	0.36
Vit B12 (pg/mL)	537.1 (244.8)	1053.9 (669.6)	0.34
Folate (ng/mL)	10.7 (5.6)	14.7 (4.9)	0.11
T3 (ng/mL)	1.24 (0.23)	1.14 (0.23)	0.35
T4 (ug/dL)	8.4 (1.2)	8 (1.8)	0.57
TSH (uIU/mL)	1.5 (1.1)	2.4 (2.03)	0.28
A.P.T.T (seconds)	30.7 (2.2)	30.7 (5.4)	0.98
Prothronbin time (seconds)	11.01 (0.7)	11.02 (0.64)	0.97

¹Values are presented as mean (SEM).

²Symbol "*" means analysis by Independent-t test, significant at $p < 0.05$.

³ TG, triacylglyceride; T-CHO, total cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; T3, tri-iodothyronine; T4, thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone; A.P.T.T, activated partial thromboplastin time

四、介入後認知功能及生化變化

介入後認知功能變化魚油組和安慰劑組皆改善(以 ADAS-cog 測量)，但無明顯統計差異，但在整體臨床印象評估(Clinical Global Impression; CIBIC-plus) ，魚油組有明顯改善(Chiu et al.,

submitted) ，而在各項生化值測試，在安慰劑組中各種血液生化結果於補充期間並無顯著差異，並且與魚油組相比亦無顯著差異

五 魚油組與安慰劑組介入期間紅血球變形及紅血球聚集度結果

在表五是兩組於介入期間之紅血球聚集度與紅血球變形度(在 700 剪切率下)的結果。魚油組介入後，紅血球聚集度在第 18 週顯著低於第 0 週(3.8227 ± 1.14 vs 5.0862 ± 1.42 $p=0.029$)，紅血球變形度在第 18 週顯著高於第 12 週(0.5981 ± 0.05 vs 0.5289 ± 0.11 $p=0.044$)。安慰劑介入後，在介入各時間點相比較並無顯著差異。在魚油組及安慰劑組之組間比較，並無任何顯著上的差異。

表五、魚油組與安慰劑組介入期間紅血球聚集度與變形度結果¹

Week	RBC Aggregation		RBC Deformation index ($\dot{\gamma}=700$)	
	Fish Oil	Placebo	Fish Oil	Placebo
0	5.0862 (1.42) ^a	4.6537 (2.16)	0.5756 (0.06) ^{ab}	0.5835 (0.07)
12	4.5520 (1.56) ^{ab}	4.6932 (1.51)	0.5289 (0.11) ^a	0.5456 (0.08)
18	3.8227 (1.14) ^b	4.5390 (1.83)	0.5981 (0.05) ^b	0.5492 (0.13)

¹Values are presented as mean (SEM).

^{a,b}Significantly different as measured by ANOVA within group ($p<0.05$).

伍、建議與結論

某些血液流變參數會影響到血液的黏滯性，進而增加血液在周邊循環的阻力，使血壓升高以維

持組織的血流量。紅血球變形度會強烈的影響血液的流動性，因此在血液流變的參數佔重要的一角。當心臟舒張時，紅血球在大血管中的形狀成雙凹盤狀，若紅血球處在高剪切率（shear rate）時細胞受擠壓外觀呈橢圓形使半徑變小，因此在小血管及微血管中，紅血球形狀改變使之容易通過以維持微血管的血液流動（Adam, 1981；Gaehtgens, 1987），而當紅血球因老化或其它原因（n-3 多不飽和脂肪酸比例減少）造成變形性減小時，會使全血的黏滯性增加而使微血管血液流動下降。在低剪切率時，正常的紅血球細胞會聚集成錢串狀使全身的黏滯性增加，當剪切率增加時，紅血球聚集的現象會崩解而減少全血黏滯性，此時若是紅血球聚集度增加時，即會增加全血黏滯性（Vicaut, 1995）。

目前的研究中已有學者提出 n-3 不飽和脂肪酸，尤其是 EPA 及 DHA 可以增加紅血球的變形度並減少紅血球的聚集度（Ernst, 1989；Terano et al., 1983），進而減少全血黏滯性。在本研究中認知功能缺損組與正常控制組的紅血球聚集度以及紅血球變形度並無顯著差異，推測原因可能是二組受試者之紅血球磷脂質之 EPA 及 DHA 百分比並沒有顯著差異所造成，因此推論本試驗之兩組受試者紅血球脂肪酸組成相類似，因而使血液流變並無顯著差異。然而本試驗認知功能缺損組之紅血球磷脂質中 EPA 及 DHA 有比控制組下降的趨勢（Chiu et al., submitted），血液流變亦觀察到紅血球聚集度下降及紅血球變形度上升的趨勢，顯示雖然血液流變並無表現出明顯之差異性，但可能此趨勢仍與紅血球磷脂質中的 n-3 多不飽和脂肪酸相關，但可能因個案數仍少而未有顯著差異。

在本試驗之認知功能缺損組 n-3 多不飽和脂肪酸及紅血球變形及聚雙度之相關性探討，發現紅血球上的 n-3 多不飽和脂肪酸確實與紅血球變形度呈現顯著正相關，且與紅血球聚集呈現顯著負相關，表示 n-3 多不飽和脂肪酸確實與血液流變有密切之交互作用。

過去的研究皆指出，補充 n-3 不飽和脂肪酸可以增加紅血球變形度及減少紅血球聚集度，進而

減少血液黏度而增加組織的血液灌注，如腦部組織 (Adam, 1981; Gaetgens, 1987)。本試驗紅血球變形度的改善，主要是增加紅血球細胞膜之 n-3 多不飽和脂肪酸比例，使紅血球變形性增加而減少血液黏滯性進而增加血液流動。因此，以改善紅血球變形度的觀點出發，補充 n-3 不飽和脂肪酸來改善血液流動之途徑較為直接，若干人體試驗結果指出，給予高血脂症患者補充 n-3 多不飽和脂肪酸 8 個星期，即顯著增加紅血球變形度 (Intern, 1989)；健康受試者介入 3 g/day 的 EPA 亦可增加紅血球變形度，減少全血黏度 (Cartwright et al., 1985)，使腦部血液循環提高。

而介入 n-3 多不飽和脂肪酸使紅血球聚集度下降之原因，可能是 n-3 不飽和脂肪酸抑制 fibrinogen 之生成，fibrinogen 生成減少而使紅血球聚集度下降進而使血液黏滯性下降，間接改善血液流動。以目前已知血漿中的 fibrinogen 會增紅血球的聚集度 (Gaudard et al., 2004)，並且紅血球聚集度與血液黏滯性呈現正相關性。另有學者研究指出，給予高血壓患者 4 g/day 的 n-3 不飽和脂肪酸 6 星期後，發現血漿中的 fibrinogen 減少 (Schmidt et al., 1990)，而以豬為動物模式的試驗結果指出，給予 7 g/day n-3 多不飽和脂肪酸 3 個星期後，血小板及 fibrinogen 的生成量減少 (Thorwest et al., 2000)。這些試驗均指出 n-3 不飽和脂肪酸的介入會使血液中的血小板及 fibrinogen 生成量減少，進而減少血液黏滯性，使血液流動性較佳，增加腦部血液循環。因此，n-3 不飽和脂肪酸對於血液流變的改善途徑為間接之影響。

因此，不論是本試驗或以及過去的研究結果皆指出，n-3 多不飽和脂肪酸的介入可以直接增加紅血球變形度並間接減少紅血球聚集度，進而增加血液的流動性減少週邊組織對血液的阻抗，提高腦部組織血液灌注，使腦細胞的營養輸送及氧氣的供給充足，以維持敏感性極高的神經功能正常。

因此，雖然對阿茲海默症或輕微認知功能缺損患者血液流變改變原因不清楚，但不論為老化或者是 n-3 多不飽和脂肪酸缺乏所造成，介入 n-3 不飽和脂肪酸後，可改變血液流變參數使腦部血液

循環改善。雖然我們目前還不宜建議針對這一類個案直接補充多少量的魚油，但由此研究結果發現補充魚油對這一類的患者可能可改善其血液黏稠性，而阿茲海默症患者又被發現有血液流變參數異常之情形。由於台灣已步入老年社會而阿茲海默症發生率又和年齡成正相關，建議衛生主管機關可多鼓勵相關研究以對一般社會大眾使用魚油是否在認知功能下降等相關議題是否有幫忙接下來的研究需要針對此類個案做較大規模、不同劑量魚油的研究、且進一步研究此種改善是否亦和腦部血流相關且此種改善是否和認知功能狀況相關，而認知功能和多不飽和脂肪酸的相關情形。

參考文獻

- Adam O. Anti-inflammatory diet in the rheumatic diseases. *Eur J Clin Nutr.* 1995; 49: 703-17.
- Ajmani RS, Metter EJ, Jaykumar R, et al. Hemodynamic changes during aging associated with cerebral blood flow and impaired cognitive function. *Neurobiol Aging* 2000; 21:257-69.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
- Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, et al. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000; 35:1305-1312.
- Crawford JG. Alzheimer's disease risk factors as related to cerebral blood flow. *Med Hypotheses* 1996; 46:367-77.
- De la Torre JC. Impaired brain microcirculation may trigger Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 1994; 18:397-401.
- Department of Stastics, Ministry of the Interior of the Republic of China. The Department, Taipei, 2001.
- Edwards R, Peet M, Shay J, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 48: 149—155.
- Ernst E. Effects of n-3 fatty acids on blood rheology. *J Intern Med* 1989; 225: 129-32.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.

Gaetgens P. Tube flow of human blood at near zero shear. *Biorheology*. 1987; 24: 367-76.

Gamoh S, Hashimoto M, Hossain MS, et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves the performance of radial arm maze task in aged rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28:266-270.

Gaudard AE, Varlet-Marie F, Bressolle J, et al. Nutrition as a determinant of blood rheology and fibrinogen in athletes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 30: 1-8.

Grant WB. Fish consumption, cancer, and Alzheimer's disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:599-600.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.

Hashimoto M, Hossain S, Shimada T, et al. Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. *J Neurochem* 2002; 81:1084-1091.

Huang SY, Jeng C, Kao SC, et al. Improved haemorheological properties by Ginkgo Biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy. *Clin Nutr* 2004; 23: 615-21.

Humphrey PR, Du Boulay GH, Marshall J, et al. Cerebral blood-flow and viscosity in relative polycythaemia. *Lancet* 1979; 2:873-7.

Kalmijn S. Fatty acid intake and the risk of dementia and cognitive decline: a review of clinical and epidemiological studies. *J of Nutrition, health and aging* 2000; 4:202-207.

Liu CK, Lin RT, Chen YF, et al. Prevalence of dementia in an urban area in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996; 95:762-8.

Liu HC, Lin KN, Tsou HK, et al. Impact of demented patients on their family members and care-givers in Taiwan. *Neuroepidemiology* 1991; 10:143-149.

Maes M, Christophe A, Delanghe J, et al. Lowered omega-3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatr Res* 1999; 85: 275 – 291.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis and Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Service Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-944.

Morris JC, Ernesto C, Schafer K, et al. Clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43: 2412-2414.

Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH, et al. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication

treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 477-479.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-308.

Ries F, Horn R, Hillekamp J, et al. Differentiation of multi-infarct and Alzheimer dementia by intracranial hemodynamic parameters. *Stroke* 1993; 24:228-35.

Roger SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil study group. *Neurology* 1998; 50:136-145.

Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled study. *BMJ* 1999; 318:633-638.

Schmidt EB, Nielson LK, Pedersen JO, et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids, platelet function, coagulation, fibrinolysis and monocyte chemotaxis in patients with hypertension. *Clin Chem Acta* 1990; 189: 25-32.

Solerte SB, Ceresini G, Ferrari E, et al. Hemorheological changes and overproduction of cytokines from immune cells in mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: adverse effects on cerebrovascular system. *Neurobiol Aging* 2000; 21:271-81.

Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407–412.

Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000; 54:2269-2276.

Terano TS, Fujishiro T, Ban K, et al. Docosahexenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. *Lipids* 1999; 34: s345-6.

Thorwest ME, Balling SD, Kristensen S, et al. Dietary fish oil reduces microvascular thrombosis in a porcine experimental model. *Thromb Res* 2000; 99: 203-8.

Tomiya Y, Brian JE, Todd MM. Plasma viscosity and cerebral blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:1949-54.

Vicaut E. Opposite effects of red blood cell aggregation on resistance to blood flow. *J Cardiovasc Surg* 1995; 36: 361-8.

Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, et al. Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients quality of life. Int J Neurosci 1996; 87:141-149.

臺北市立聯合醫院九十五年度計畫研究建議事項採行情形追蹤表 填表日期： 年 月 日

自行研究 名稱	阿茲海默症和正常老人在血液流變的差異及 omega-3 多不飽和脂肪酸對阿茲海默症老人血液流變之影響		
建議事項	採行情形	辦理機關	採行等級
建議衛生主管機關可多鼓勵相關研究，以釐清一般社會大眾使用魚油是否在認知功能下降等相關議題有好處，接下來的研究需要針對此類個案做較大規模、不同劑量魚油的研究、且進一步研究此種改善是否亦和腦部血流相關，且此種改善是否和認知功能狀況相關，而認知功能和 omega-3 多不飽和脂肪酸的相關情形。			

--	--	--	--

採行等級說明：A：已執行 B：部分執行 C：即將採行 D：無法採行 E：供決策參考

承辦人： 聯絡電話： 傳真： E-Mail：