

· 综述 ·

# 多不饱和脂肪酸与儿童注意力缺陷多动障碍

刘鹏举 综述, 马方 审校

(中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院营养科, 北京 100730)

[中图分类号] R153.2 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)09-0783-03

多不饱和脂肪酸对人体有着非常重要的生理功能,是人体生长发育不可缺少的物质,尤其是 n-3 多不饱和脂肪酸,对于婴幼儿神经系统正常的发育至关重要。随着现代医学的发展和人们对多不饱和脂肪酸认识和研究的不断深入,现已发现多种神经精神疾病和行为疾病与多不饱和脂肪酸的缺乏相关,其中包括儿童注意力缺陷多动障碍。临床发现本病的一些症状和体征与必需脂肪酸的缺乏症相似,而多不饱和脂肪酸在必需脂肪酸中发挥着重要的生物学意义,本文就儿童注意力缺陷多动障碍和多不饱和脂肪酸之间的关系进行综述。

## 1 多不饱和脂肪酸及其衍生物

多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids) 是指含有两个或两个以上不饱和双键的长链脂肪酸。根据其结构中甲基端起第一个不饱和双键所连接的碳原子在碳链中的位置不同,可以将其分为 n-3, n-6, n-7 和 n-9 系列。其中 n-3 和 n-6 系列脂肪酸具有重要的生物学意义。n-3 系列的  $\alpha$ -亚麻酸 ( $\alpha$ -LNA) 和 n-6 系列的亚油酸 (LA) 分别是 n-3 和 n-6 系脂肪酸系列中的“母体”,是人类的必需脂肪酸。 $\alpha$ -LNA 主要来自亚麻籽油和豆油,通过去饱和以及碳链延长可转变为 n-3 系列的长链多不饱和 (含 3~6 个双键) 脂肪酸 (long chain polyunsaturated fatty acids, LCPUFA), 包括二十碳五烯酸 (EPA) 二十二碳六烯酸 (DHA)。n-3 LCPUFA 主要存在于深海鱼类及海生动物的油脂中。LA 主要来自玉米油、芝麻油、葵花子油和红花油等,通过去饱和以及碳链的延长可转变为 n-6 系列 LCPUFA 花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)。

n-3 和 n-6 脂肪酸经体内代谢后可以生成叫做

“二十碳烷酸 (eicosanoids)” 的衍生物,它是包含有 20 个碳原子的一系列物质的总称,其中包括前列腺素 (prostaglandin, PG)、白三烯 (leukotrienes, LT)、血栓素 (thromboxane, TX) 等。n-6 脂肪酸的二十碳烷酸类衍生物主要是 2-系列的前列腺素类物质和 4-系列的白三烯类物质;n-3 脂肪酸的二十碳烷酸类衍生物主要是 3-系列的前列腺素类物质和 5-系列的白三烯类物质。它们虽然同为二十碳烷酸类衍生物,但功能却不相同,来自 n-6 脂肪酸的二十碳烷酸类衍生物被认为是重要的前炎症因子,而来自 n-3 脂肪酸的二十碳烷酸类衍生物则被认为具有抗炎的作用。

## 2 多不饱和脂肪酸的生理功能及临床应用

多不饱和脂肪酸,特别是 n-3 LCPUFA (EPA、DHA),是人体所有细胞细胞膜的重要组成成分。LCPUFA 还是大脑灰质及视网膜的重要组成成分,其中 AA 和 DHA 占皮层干重的 6%,主要参与细胞膜构成的复合脂 (磷脂、卵磷脂、神经节苷脂);视网膜光感受器膜磷脂脂肪酸的 2/3 是 DHA,并且多不饱和脂肪酸或其代谢物在脂肪细胞分化的视网膜及神经系统发育过程中调节着基因表达的转录活性<sup>[1]</sup>。n-3 LCPUFA 尤其是 DHA,本身是组成脑细胞和脑神经的重要物质,是脑细胞和脑神经生长发育、保持正常运作的必需之物<sup>[2]</sup>。它还可以促进神经网络的形成,改善心脑血管功能和大脑供血状况,使大脑的自我营养体系得以完善。因此,对于婴儿神经系统的发育有非常重要的作用<sup>[3]</sup>,严重缺乏则会造成脑细胞发育迟缓和智力水平低下。此外,多不饱和脂肪酸 (包括 n-3 和 n-6 脂肪酸) 对于生长、繁殖等有非常重要的作用<sup>[4]</sup>。

多不饱和脂肪酸中的 n-3 脂肪酸 (EPA, DHA)

[收稿日期] 2008-12-12; [修回日期] 2009-01-20  
[作者简介] 刘鹏举,男,大学,医师。主攻方向:临床营养。

现已成为公认的免疫营养素,不仅能防止营养缺乏,而且能以特定方式刺激免疫细胞增强应答功能,维持正常、适度的免疫反应,调控细胞因子的产生和释放,减轻有害或过度的炎症反应,维持肠黏膜功能等,因此在临床上有着广泛的应用。大量临床研究表明:n-3 脂肪酸(EPA, DHA)在肺部疾病、囊性纤维化、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、冠心病、败血症、肿瘤恶液质等临床疾病的免疫营养支持治疗中发挥重要作用,尤其是对于重症患者,可降低创伤、感染后患者的代谢率,改善机体的功能,从而改变其临床结局。

近些年随着对 n-3 脂肪酸研究的不断深入,发现其与许多先天性、遗传性、代谢性疾病以及行为紊乱性疾病有着密切的关系。因此,近些年 n-3 脂肪酸被广泛应用于精神神经系统疾病中,如儿童抑郁症<sup>[5]</sup>,情绪紊乱、双向型精神障碍<sup>[6]</sup>,儿童多动症、诵读障碍、运动障碍等<sup>[7]</sup>,并显示出对疾病显著改善作用,其中对于情绪紊乱的治疗,美国精神病协会建议每天给予 1 g 以上的 EPA + DHA 作为一种追加的治疗方法<sup>[6]</sup>。此外,越来越多的证据显示 EPA + DHA 的补充是注意力缺陷多动障碍(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)的重要辅助治疗手段。

### 3 ADHD

ADHD 是儿童时期常见的心理行为异常。这类患儿的智力正常或基本正常,但学习、行为及情绪方面存在缺陷。本症有两大主要症状,即注意力障碍和活动过度,还可伴有行为冲动和学习困难<sup>[8]</sup>。其中注意力缺陷障碍是本症最主要的表现之一,也是本症必须具备的症状,表现为注意力涣散,生活或学习不分主次,听课不专心等,易受环境的干扰而分心,患儿不能将注意力有意识地集中于某一目的及方向,而对无关刺激却给予较多关注并频繁转移注意力。活动过度为另一常见的主要症状,常在学龄前期或学龄早期被发现。在幼儿园或学校中不能自控,坐立不稳,无目的活动过多。行为常显得冲动、唐突、冒失、过分恶作剧等。其他症状如冲动性情绪、学习障碍、行为异常及心理障碍等。

本病的发病机制尚未明确,一般认为与遗传因素、生物因素、心理因素、环境因素及家庭、社会问题等多种因素有关<sup>[9]</sup>。本病缺乏特异性实验室诊断指标,主要根据病史、临床特征和追踪观察。诊断主要依据美国精神病协会《精神障碍诊断和统计手

册》第 4 版(DSM-IV 1991 年标准)<sup>[10]</sup>。由于本病诊断标准和研究方法不同,各国报道的患病率差异较大,国内发病率为 1.3% ~ 13.4%<sup>[11]</sup>。据估计全世界混合的平均患病率约为 5.3%<sup>[12]</sup>,但随研究方法及地域的不同差异较大。

### 4 ADHD 患儿的多不饱和脂肪酸水平

除了行为问题,ADHD 患儿还显示有许多的伴随症状。有报道显示,ADHD 患儿的许多伴随症状与必需脂肪酸缺乏的症状相似,这些症状包括:过度口渴、小便频数增多、皮肤干燥、毛发干燥、头屑增多、脆甲症和/或过度的毛囊角质化等。以上这些症状在 ADHD 儿童中发生的频率是比较高的,此外,这些症状和/或血液中必需脂肪酸的异常还被报道出现在学习障碍或精神疾病患者中<sup>[13]</sup>。因此有人推测必需脂肪酸的缺乏可能与 ADHD 一些症状存在相关性,较早期的报道显示大约 40% 具有 ADHD 症状的儿童表现有必需脂肪酸的缺乏症状,同时血浆磷脂中的 AA 和 DHA 比例显著低于无必需脂肪酸缺乏症状的 ADHD 患儿以及正常儿童<sup>[14,15]</sup>。进一步的研究显示,血浆总 n-3 低的 ADHD 患儿其 Conners 量表评估发现有更多的行为问题和脾气暴躁的问题。此外,总 n-3 低的患儿有更多的学习和健康问题,而总 n-6 低的患儿并未发现类似的情况。之后的研究也发现 ADHD 患儿红细胞膜的磷脂中 AA 和 DHA 的比例显著低于正常对照组<sup>[16]</sup>。但是并没有直接的证据显示这些患儿存在原发的必需脂肪酸缺乏或饮食中多不饱和脂肪酸的摄入显著低于对照组儿童<sup>[13,16,17]</sup>。目前的研究还无法解释这一现象,有人推测血浆和红细胞膜磷脂中脂肪酸比例的改变可能与潜在的代谢不全相关<sup>[13]</sup>,但还需更进一步的研究。

### 5 多不饱和脂肪酸对于 ADHD 治疗效果的随机对照研究

Richardson 等<sup>[18]</sup>将 41 名 8 ~ 12 岁患有 ADHD 的儿童随机分配到多不饱和脂肪酸组和对照组,实验前两组的 ADHD 相关的行为和学习问题评分差异无显著性,12 周以后,多不饱和脂肪酸组患儿的行为问题以及学习障碍等相关症状的评定量表评分相对于对照组显著降低。之后的研究同样显示多不饱和脂肪酸的补充可以改善 ADHD 患儿的相关症状<sup>[12,19]</sup>。

最近澳大利亚的一项随机安慰剂双盲对照试验研究<sup>[20]</sup>补充 Omega-3 脂肪酸(DHA, EPA) 能否对 ADHD 典型症状起改善作用, 参与者是 132 名 7 ~ 12 岁澳大利亚儿童, 他们的 ADHD 测试分数高出平均人群 2 个标准差。因为营养素间会有协同作用, 故而增加了同时补充微量元素组的研究, 试验分为 Omega-3 脂肪酸(DHA, EPA) 组, Omega-3 脂肪酸(DHA, EPA) + 微量元素组和安慰剂组。试验显示: 给予 ADHD 患儿补充 Omega-3 脂肪酸(DHA, EPA) 可以改善注意力不集中、过度兴奋、易冲动的 ADHD 相关症状, 并提示连续补充 30 周以上能进一步改善这种症状。最新的一项随机对照试验研究显示: 试验组的 ADHD 患儿通过 6 个月多不饱和脂肪酸(n-3/n-6 脂肪酸) 的补充, 其临床综合印象量表的评分同对照组相比得到显著的改善<sup>[21]</sup>。

但并不是所有的随机对照试验都显示出阳性的结果<sup>[22,23]</sup>。其中, Voigt 等<sup>[22]</sup>将 63 例有效药物治疗基础上的 ADHD 患儿随机分成两组, 一组给予 DHA, 另一组为安慰剂对照组, 双盲法治疗 16 周以后, 虽然发现 DHA 组的血浆磷脂 DHA 含量比安慰剂组有显著提高, 但对于 ADHD 的症状无改善作用。

通过对以上的随机对照干预试验的总结可以发现, 目前, 多不饱和脂肪酸的补充是否能确切地改善 ADHD 患儿的相关症状尚存在争议, 还需要大量的临床随机对照试验去证实。

### [参 考 文 献]

[1] Stillwell W, Shaikh SR, Zerouga M, Siddiqui R, Wassall SR. Docosahexaenoic acid affects cell signaling by altering lipid rafts[J]. *Reprod Nutr Dev*, 2005, 45(5): 559-579.

[2] Alessandri JM, Guesnet P, Vancassel S, Astorg P, Denis I, Langelier B, et al. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life[J]. *Reprod Nutr Dev*, 2004, 44(6): 509-538.

[3] Lauritzen L, Jorgensen SH, Mikkelsen TB, Skovgaard M, Straarup EM, Olsen SF, et al. Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes[J]. *Lipids*, 2004, 39(3): 195-206.

[4] Watters DC, Abayasekara DR, Aitken RJ. Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction[J]. *Biol Reprod*, 2007, 77(2): 190-201.

[5] Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker RH. Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(6): 1098-1100.

[6] Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry[J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(12): 1954-1967.

[7] Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids

in children with developmental coordination disorder[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(5): 1360-1366.

[8] Voeller KK. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)[J]. *J Child Neurol*, 2004, 19(10): 798-814.

[9] Jensen PS. ADHD: current concepts on etiology, pathophysiology, and neurobiology[J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2000, 9(3): 557-572.

[10] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder[M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994, 129-130.

[11] 陶国泰. 儿童少年精神医学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1999, 217-228.

[12] Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(6): 942-948.

[13] Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, Pazdro R, Ericson K, Burgess JR. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2006, 75(4-5): 299-308.

[14] Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62(4): 761-768.

[15] Stevens L, Zentall S, Abate ML, Kuczek T, Burgess J. Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems[J]. *Physiol Behav*, 1996, 59(4-5): 915-920.

[16] Chen JR, Hsu SF, Hsu CD, Hwang LH, Yang SC. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan[J]. *J Nutr Biochem*, 2004, 15(8): 467-472.

[17] Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(Suppl): 327S-330S.

[18] Richardson AJ, Puri BK. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26(2): 233-239.

[19] Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors[J]. *Lipids*, 2003, 38(10): 1007-1021.

[20] Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2007, 28(2): 82-91.

[21] Johnson M, Ostlund S, Fransson G, Kadesjo B, Gillberg C. Omega-3/Omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents[J]. *J Atten Disord*, 2009, 12(5): 394-401.

[22] Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *J Pediatr*, 2001, 139(2): 189-196.

[23] Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder—a placebo-controlled double-blind study[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2004, 58(3): 467-473.

(本文编辑: 吉耕中)