

· 论 著 ·

ω-3多不饱和脂肪酸配方改善抑郁症患者认知功能损害的临床随机双盲对照试验[☆]

马荣* 吴诗韵* 宋采[△] 戴旭* 张永平[△] 黄贺滨* 卢玮聪* 王润华* 徐贵云* 林康广[✉]

【摘要】目的 评价ω-3多不饱和脂肪酸(ω-3 polyunsaturated fatty acids, ω-3 PUFA)不同配比对抑郁症及其认知功能损害的辅助治疗效果。方法 采用随机、双盲对照试验,纳入抑郁症患者后随机分配到改善认知组、改善抑郁组和安慰剂组。改善认知组每天服用1388 mg二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)与692 mg二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA),改善抑郁组每天服用1248 mg EPA与832 mg DHA,安慰剂组服用相等剂量大豆油,连续治疗12周,期间维持精神科药物治疗。治疗6周和12周末,以24项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD-24)评价抑郁症状疗效,以标准化的精神分裂症认知功能成套测验——共识版(MATRICES consensus cognitive battery, MCCB)评价认知功能损害疗效。结果 共纳入抑郁症患者46例,其中改善认知组22例、改善抑郁组12例、安慰剂组12例。最终改善认知组21例、改善抑郁组12例、安慰剂组10例完成至少1次随访并纳入分析。经6周治疗后,改善抑郁组(19.00±10.70)和改善认知组(16.58±9.39)的HAMD-24得分均低于安慰剂组(31.10±10.03),差异有统计学意义($P<0.01$);而治疗12周后,仅改善抑郁组(13.58±8.43)低于安慰剂组(28.10±15.04),差异有统计学意义($P=0.02$)。认知功能方面,经6周和12周治疗后,3组未发现任何维度的认知测评得分存在分组与时间交互效应(均 $P>0.05$)。改善抑郁组(2例,16.7%)、改善认知组(0%)及安慰剂组(0%)的不良事件发生率没有统计学差异($P=0.13$)。结论 连续6周服用ω-3PUFA对抑郁症患者的抑郁症状有改善作用,其中EPA比例较高的配方作用较为明显,而两种不同比例的ω-3PUFA配方对认知功能均没有改善作用。

【关键词】ω-3脂肪酸 认知功能 抑郁症 二十碳五烯酸 二十二碳六烯酸 临床试验

【中图分类号】R749.4

【文献标识码】A

The formula of ω-3 polyunsaturated fatty acids improving cognitive impairment in patients with depression: a clinical randomized double-blind controlled trial. MA Rong, WU Shiyun, SONG Cai, DAI Xu, ZHANG Yongping, HUANG Hebin, LU Weicong, WANG Runhua, XU Guiyun, LIN Kangguang. Department of Affective disorder, The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, 36 Mingxin Road, Guangzhou 510370, China. Tel:020-81268189.

【Abstract】Objective To investigate the effects of different ratios of ω-3 polyunsaturated fatty acids (ω-3 PUFA) on depression and cognitive impairment in patients with major depression. Methods A randomized, double-blinded controlled trial was used to randomly assign patients with depression to a cognitive improvement group, a depression improvement group, and a placebo group. The cognitive improvement group took 1388 mg of docosahexaenoic acid (DHA) and 692 mg of eicosapentaenoic acid (EPA) every day and the depression improvement group took 1248 mg of EPA and 832 mg of DHA every day. The placebo group took the same dose of soybean oil for 12 weeks, during which psychiatric medication was maintained. The 24-item Hamilton depression scale (HAMD-24) was used to evaluate depressive symptoms, and the standardized MATRICES consensus cognitive battery (MCCB) was used to evaluate cognitive function

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.10.003

[☆] 深圳市科技研发资金(编号:GJHZ20190823111414825)

* 广州医科大学附属脑科医院情感障碍科(广州 510370)

[△] 广东海洋大学食品科技学院海洋药物研究所

[✉] 通信作者(E-mail: klin@gzhmu.edu.cn)

after 6 weeks and 12 weeks, respectively. **Results** The study recruited a total of 46 patients with depression including 22 in the cognitive improvement group, 12 in the depression improvement group, and 12 in the placebo group. After 6 weeks of treatment, the HAMD-24 scores were significantly lower in the depression improvement group (19.00 ± 10.70) and cognitive improvement group (16.58 ± 9.39) than in the placebo group (31.10 ± 10.03) ($P < 0.01$). After 12 weeks of treatment, HAMD-24 scores were significantly lower in the depression improvement group (13.58 ± 8.43) than in the placebo group (28.10 ± 15.04) ($P = 0.02$). No significant interaction effect was found on the cognitive assessment scores in any dimension after 6 weeks and 12 weeks of treatment ($P > 0.05$). The incidence rate of adverse events in the depression improvement group was 16.7% (2/12), and no adverse events were reported in the other two groups. There was no significant difference in the incidence of adverse events among the three groups ($P = 0.13$). **Conclusion** Treatment with ω -3PUFA for 6 weeks can improve the depressive symptoms of patients with depression. The formula with a higher ratio of EPA exhibits higher effectiveness while the two groups of ω -3PUFA formulas with different ratios do not improve cognitive function.

【Key words】 ω -3 PUFA Cognition Depression Eicosapentaenoic acid Docosahexaenoic acids Clinical trials

抑郁症是全球疾病负担最重的精神障碍,患者往往存在认知功能损害^[1]。目前尚无针对抑郁患者认知功能损害的有效药物^[1-2]。 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acids, ω -3PUFA),包括二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acids, DHA),富含于海洋生物中,其缺乏或摄入量不足与抑郁症的发病机制相关^[3-4]。既往研究表明EPA主要改善抑郁症状^[5],而DHA对认知功能损害起关键作用^[6-7]。本研究团队前期动物实验发现纯化的 ω -3PUFA及其最佳组合在改善抑郁症状及认知功能损害方面具有不同的药理药效机制^[8-10]。目前国内外市场上的 ω -3PUFA产品来源混杂,其中各不饱和脂肪酸纯度、成分和比例均不同,疗效报道不一致^[11]。本研究假设高比例EPA组合可改善抑郁患者的抑郁症状,而高比例DHA组合则改善认知功能损害,采用随机、双盲、对照的12周临床试验,研究 ω -3PUFA中EPA和DHA的不同配比辅助治疗抑郁患者抑郁症状和认知功能损害的有效性和安全性,探索更优化的治疗方案。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2021年8月至2022年7月期间广州医科大学附属脑科医院门诊或住院抑郁患者。根据meta分析^[5],效应量设置为0.4,设 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$ 。利用G*Power软件计算得最小样本量为

66,考虑失访率为20%,每组纳入28例样本。采用简单随机法(SPSS随机化函数)以1:1:1生成随机数,将研究对象分配至改善认知组、改善抑郁组和安慰剂组。

纳入标准:①年龄18~55岁;②汉族;③2位主治医师以上职称医师诊断,经简明国际神经精神访谈(mini international neuropsychiatric interview, MINI),符合《精神障碍诊断与统计手册第5版》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, DSM-5)重性抑郁障碍的诊断标准;④24项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD-24)评分 ≥ 20 分,杨氏躁狂量表(Young mania scale, YMRS)评分 < 6 分;⑤抗抑郁药种类近2周内没有调整;⑥无服用 ω -3PUFA禁忌;⑦小学以上文化程度;⑧右利手。

排除标准:①合并其他符合DSM-5诊断标准的精神疾病,包括神经发育障碍、脑器质性精神障碍等;②患有脑器质性疾病;③有药物、酒精或者其他精神活性物质滥用史;④妊娠及哺乳期妇女;⑤经哥伦比亚自杀量表评估存在重度自杀风险;⑥近3个月使用过MECT治疗;⑦近3个月服用任何 ω -3PUFA及类似产品或抗炎药物。

脱落或退出标准:①受试者依从性差,不配合用药;②合并使用其他影响疗效判断的治疗(如合并MECT治疗);③受试者不愿意继续进行临床试验。

终止试验标准:①过程中出现严重不良事件或半数受试者出现轻度不良事件;②受试者病情加重或出现明显自伤、自杀意念或行为。

本研究经广州医科大学附属脑科医院伦理委员会审查和批准(批准号:2020056)。所有被试在入组前签署知情同意。

1.2 治疗方案 入组患者随机分配接受3种不同治疗方案:①改善认知组^[8-10],每天服用DHA 1388 mg与EPA 692 mg,即DHA:EPA=2:1(胶囊每粒含DHA 347 mg和EPA 173 mg),由上海互众药业有限公司提供;②改善抑郁组^[12],每天服用DHA 1248 mg与EPA 832 mg,即EPA:DHA=3:2(胶囊每粒含DHA 312 mg和EPA 208 mg),由广东海洋大学深圳研究院提供;③安慰剂组,每天服用2080 mg普通大豆油,由广东海洋大学深圳研究院提供。药物制备为外观、质感和口感一致的胶囊,连续服用12周,每天2次,每次2粒。维持当前精神科药物治疗,抗抑郁药的剂量均换算为氟西汀当量^[13-14]。通过随访问实际剩余的研究药物胶囊数量来评估治疗依从性。依从性=(实服胶囊数/医嘱应服胶囊总数)×100%^[15]。

1.3 疗效与安全性评价指标 分别于基线、治疗6周末、治疗12周末,采用HAMD-24量表评估患者抑郁症状,采用标准化的精神分裂症认知功能成套测验——共识版(MATRICES consensus cognitive battery, MCCB)评估患者信息处理速度、注意/警觉性、工作记忆、言语学习与记忆、视觉学习与记忆、推理与问题解决及社会认知等7个维度的认知功能。疗效评价指标为HAMD-24量表及MCCB各项认知测验的得分在治疗后(6周和12周末)相较于基线及安慰剂组的变化情况。安全性评价指标包括不良事件、生命体征、腹围、腰围及身高体重情况。与研究药物有关的不良事件是指研究中所发生的、研究者认为与研究药物关系为“肯定有关、很可能有关、可能有关、可疑”的事件。分别于治疗6周末、治疗12周末进行疗效和安全性评价。

1.4 统计学方法 应用SPSS 27.0对数据进行统计

分析。年龄、受教育年限、抗抑郁剂等效剂量等符合正态分布且方差齐,使用均数±标准差描述,组间比较采用单因素方差分析;性别、首发及用药情况等计数资料用频数描述,组间比较采用 χ^2 检验,不良事件情况组间比较采用Fisher's精确检验;病程非正态分布,用 $M(Q_L, Q_U)$ 描述,组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验。各组治疗前后HAMD-24和MCCB各项测试得分变化采用重复测量方差分析(RMANOVA)进行比较。采用Bonferroni法进行事后两两比较。使用末次观测值结转法(last observation carried forward, LOCF)填补测评缺失值。检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结果

2.1 人口学与临床资料 共纳入46例抑郁症患者,改善认知组22例、改善抑郁组12例、安慰剂组12例,其中改善认知组脱落5例、改善抑郁组脱落2例、安慰剂组脱落3例,完成全部随访的患者共计36例。本文将43例完成≥1次随访的病例纳入疗效分析。见图1。

3组患者之间年龄($F=0.78, P=0.47$)、受教育年限($F=3.20, P=0.05$)、性别($H=5.16, P=0.08$)、婚姻状况($H=0.46, P=0.80$)、吸烟($H=0.36, P=0.83$)、饮酒($H=0.54, P=0.76$)、精神疾病家族史($H=0.39, P=0.83$)及用药种类差异无统计学意义。是否首发($H=0.48, P=0.79$)、病程($H=1.36, P=0.51$)、抗抑郁药等效剂量($F=0.52, P=0.60$)在3组间无统计学差异。见表1。

2.2 抑郁症状疗效 重复测量方差分析表明,3组患者的HAMD-24得分分组主效应($F=4.74, P=0.01$)、时间主效应($F=10.43, P<0.01$)、分组与时间交互效应($F=3.96, P<0.01$)有统计学意义。事后分析显示:在治疗6周后,改善抑郁组($P<0.01$)和改善认知组($P=0.01$)与安慰剂组的组间差异有统计学意义;治疗12周后,改善抑郁组与安慰剂组有差异($P=0.02$),改善认知组与安慰剂组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

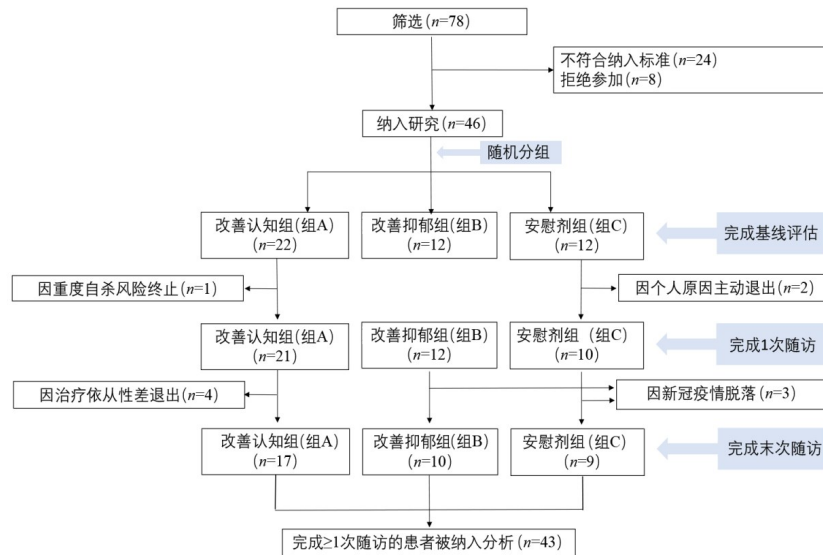


图1 研究对象纳入流程图

表1 一般人口学资料

组别	n	年龄(岁)	受教育年限(年)	性别		首发		病程(月)	婚姻状况		
				男	女	是	否		已婚	未婚	离婚
改善认知组	21	24.95±6.39	15.00±3.32	7	14	6	15	34.50 (20.00, 40.75)	4	16	1
改善抑郁组	12	29.25±13.94	12.33±2.84	3	9	4	8	47.00 (15.25, 96.50)	3	8	1
安慰剂组	10	25.30±10.31	13.00±4.11	7	3	2	8	24.00 (10.00, 64.50)	2	8	0

组别	吸烟		饮酒		精神科家族史		氟西汀等效剂量(mg/d)	抗抑郁药		抗精神病药		心境稳定剂		抗焦虑药	
	有	无	有	无	有	无		是	否	是	否	是	否	是	否
改善认知组	7	14	6	15	13	8	32.01±25.00	16	5	5	16	6	15	10	11
改善抑郁组	3	9	4	8	7	5	39.42±18.97	12	0	4	8	1	11	9	1
安慰剂组	7	3	2	8	5	5	30.65±22.40	8	2	2	8	3	7	7	3

注:病程不符合正态分布,用 $M(Q_L, Q_U)$ 描述。抗抑郁药的剂量换算公式为:氟西汀 20 mg=西酞普兰 20 mg=艾司西酞普兰 9 mg=帕罗西汀 17 mg=舍曲林 49.3 mg=文拉法辛 74.7 mg=米氮平 25.5 mg=阿戈美拉汀 26.6 mg=氟伏沙明 71.65 mg=度洛西汀 20 mg

表2 患者治疗各时间点 HAMD-24 总分

组别	n	基线	治疗6周后	治疗12周后
改善认知组	21	27.00±6.26	19.00±10.70 ¹⁽²⁾	18.81±11.15 ¹⁾
改善抑郁组	12	27.58±7.61	16.58±9.39 ¹⁽²⁾	13.58±8.43 ¹⁽²⁾
安慰剂组	10	27.70±5.40	31.10±10.03	28.10±15.04

1)与基线时比较,经重复测量方差分析, Bonferroni法多重校正, $P<0.01$;

2)与安慰剂组比较,经重复测量方差分析, Bonferroni法多重校正, $P<0.05$

2.3 认知功能损害疗效 重复测量方差分析表明:治疗6周时,改善认知组在连线测试的分组主效应有统计学意义($P=0.03$);治疗12周后,3组在连线测试、迷宫测试的时间主效应有统计学意义($P<0.05$)。3组在任何认知维度测评得分的交互效应均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 安全性分析 本研究中,不良事件发生率在改善抑郁组为16.70%(2例)、改善认知组及安慰剂组为0,3组间差异无统计学意义($F=3.96, P=0.13$)。出现不良事件者表现为1例腹泻、1例排便困难,研究者判断与研究药物可能有关,程度均未达到临床用药指征,未予特殊干预。除改善认知组有1例患者依从性评估为88.69%(298/336),其余患者依从性均在90%以上。

3 讨论

在本研究中,EPA和DHA两种不同配比的 ω -3PUFA配方改善抑郁症患者抑郁症状均有效,与最近的meta分析报道结果一致^[16]。研究表明抗

表3 患者治疗各时间点 MCCB 各项认知测试得分

组别	n	连线测试			迷宫测试		
		基线	治疗6周后	治疗12周后	基线	治疗6周后	治疗12周后
改善认知组	21	44.35±8.74	48.30±9.04 ¹⁾	50.90±10.24 ²⁾	47.68±10.50	51.96±9.01	55.48±7.58 ²⁾
改善抑郁组	12	48.42±8.95	55.33±9.98	55.67±7.66	50.42±10.95	53.00±9.54	55.17±8.09
安慰剂组	10	52.50±10.78	58.70±10.84	58.20±8.23	51.00±13.16	53.80±10.17	54.80±9.57
组别	n	空间广度			范畴流畅性		
		基线	治疗6周后	治疗12周后	基线	治疗6周后	治疗12周后
改善认知组	21	47.33±9.61	46.81±9.16	45.24±11.64	51.07±10.73	49.74±12.56	53.62±13.44
改善抑郁组	12	43.67±9.52	50.83±10.82	52.08±11.23	50.92±9.25	56.25±6.97	55.58±8.22
安慰剂组	10	50.10±11.28	51.90±12.41	50.20±13.11	49.00±8.46	51.90±6.19	48.90±9.26
组别	n	情绪智商测验			持续操作测验		
		基线	治疗6周后	治疗12周后	基线	治疗6周后	治疗12周后
改善认知组	21	49.23±8.19	49.23±8.98	47.76±9.34	42.96±10.19	48.34±8.76	50.62±8.80
改善抑郁组	12	50.08±10.93	51.50±9.63	51.17±12.26	48.25±11.70	48.17±14.84	51.58±14.00
安慰剂组	10	42.30±14.62	42.00±16.11	38.00±15.70	46.40±14.19	46.40±13.31	46.10±12.23
组别	n	视觉空间记忆			词语学习		
		基线	治疗6周后	治疗12周后	基线	治疗6周后	治疗12周后
改善认知组	21	45.88±9.30	48.98±8.68	49.33±9.19	47.84±7.01	50.55±6.84	51.05±8.16
改善抑郁组	12	48.42±6.71	52.75±6.52	54.33±5.68	49.75±9.72	53.83±7.16	54.08±5.78
安慰剂组	10	50.10±13.41	53.70±6.24	48.90±9.66	48.60±11.18	47.90±10.38	50.30±9.26
组别	n	符号编码					
		基线	治疗6周后	治疗12周后	基线	治疗6周后	治疗12周后
改善认知组	21	41.23±10.97	41.18±11.11	42.29±9.34	41.18±11.11	42.29±9.34	42.29±9.34
改善抑郁组	12	47.00±8.88	50.58±14.10	50.17±14.10	50.58±14.10	50.17±14.10	50.17±14.10
安慰剂组	10	45.70±14.66	43.50±13.99	46.60±12.19	43.50±13.99	46.60±12.19	46.60±12.19

1)与安慰剂组比较,经重复测量方差分析,Bonferroni法多重校正, $P<0.05$;2)与基线比较,经重复测量方差分析,Bonferroni法多重校正, $P<0.05$

抑郁药和 ω -3PUFA可能存在相互作用。 ω -3PUFA可能会影响血清素在神经传导中的作用,或通过影响P-糖蛋白来影响抗抑郁药物通过血脑屏障过程中的转运^[16]。补充 ω -3PUFA可增加抑郁症患者血液中EPA和/或DHA浓度,而EPA和DHA浓度的升高与抑郁症状改善有关^[17]。两种配方在治疗6周后,对抑郁症状均有改善,并且改善抑郁组在干预治疗12周后,改善抑郁的作用更明显,但改善认知组的改善抑郁作用则不明显。此发现进一步支持EPA在改善抑郁症状方面比DHA更有优势^[18-21]。既往研究表明,EPA可降低炎性细胞因子白介素-1(interleukin-1, IL-1)及肿瘤坏死因子的水平,并且能与花生四烯酸竞争特定的甘油磷脂,这些特征可能与其更强的改善抑郁作用有关^[22-23]。

本研究未发现EPA/DHA的不同配比组合对改

善抑郁症患者的认知功能有效。此发现与既往研究报告一致,既往研究在有记忆损害的老年人^[24-25]和儿童^[26]均未发现补充 ω -3PUFA对认知功能有改善作用。此外,抑郁症患者的认知功能损害与缺乏身体活动、吸烟和酗酒等因素有关^[27]。这些因素通过影响脂肪酸代谢^[28],减少 ω -3PUFA的吸收。因此,这些因素可能也会对研究结果有一定程度的影响。其次,患者同时接受抗抑郁药物的治疗,而药物对肝脏产生的负面影响亦可影响 ω -3PUFA代谢^[29]。再次,本研究周期较短,既往有研究认为需补充 ω -3PUFA 1年以上才能有与DHA和/或EPA相关的认知功能益处^[30]。总之, ω -3PUFA及其具体成分改善抑郁症患者认知功能的作用尚未明确,有待进一步研究。

本研究发现 ω -3 PUFA安全性高,耐受性好,

与既往研究结果一致^[31]。

本研究存在以下不足。首先,研究样本量小,统计效能不足可能引起假阴性结果。其次,临床试验的干预时间较短,可能未足以引起脑脂肪酸组成的显著改变,与改善认知功能的阴性结果可能有关。最后,未检测血液中 ω -3PUFA水平。

综上所述,不同EPA/DHA比例的 ω -3PUFA配方对抑郁症患者的抑郁症状均有改善作用,并且EPA含量比例高的配方改善抑郁症状的疗效较为明显和持续。本研究未发现两种不同的 ω -3PUFA配方对抑郁症患者的认知功能损害有改善作用,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] HACK L M, TOZZI L, ZENTENO S, et al. A Cognitive Biotype of Depression and Symptoms, Behavior Measures, Neural Circuits, and Differential Treatment Outcomes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(6): e2318411.
- [2] SHILYANSKY C, WILLIAMS L M, GYURAK A, et al. Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomised longitudinal study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(5): 425–435.
- [3] GROSSO G, MICEK A, MARVENTANO S, et al. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *J Affect Disord*, 2016, 205: 269–281.
- [4] HIBBEL N J R. Fish consumption and major depression [J]. *Lancet*, 1998, 351(9110): 1213.
- [5] EMERY S, HÄBERLING I, BERGER G, et al. Omega-3 and its domain-specific effects on cognitive test performance in youths: A meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 112: 420–436.
- [6] LAURITZEN L, BRAMBILLA P, MAZZOCCHI A, et al. DHA Effects in Brain Development and Function [J]. *Nutrients*, 2016, 8(1): 6.
- [7] POWER R, NOLAN J M, PRADO-CABRERO A, et al. Omega-3 fatty acid, carotenoid and vitamin E supplementation improves working memory in older adults: A randomised clinical trial [J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(2): 405–414.
- [8] ZHANG Y P, BROWN R E, ZHANG P C, et al. DHA, EPA and their combination at various ratios differently modulated A β (25–35)-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2018, 136: 85–94.
- [9] SONG C, SHIEH C H, WU Y S, et al. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the treatment of major depression and Alzheimer's disease: Acting separately or synergistically? [J]. *Prog Lipid Res*, 2016, 62: 41–54.
- [10] PENG Z, ZHANG C, YAN L, et al. EPA is More Effective than DHA to Improve Depression-Like Behavior, Glia Cell Dysfunction and Hippocampal Apoptosis Signaling in a Chronic Stress-Induced Rat Model of Depression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1769.
- [11] OKEREKE O I, VYAS C M, MISCHOULON D, et al. Effect of Long-term Supplementation With Marine Omega-3 Fatty Acids vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2021, 326(23): 2385–2394.
- [12] GUU T W, MISCHOULON D, SARRIS J, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder [J]. *Psychother Psychosom*, 2019, 88(5): 263–273.
- [13] FURUKAWA T A, CIPRIANI A, COWEN P J, et al. Optimal Dose of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Venlafaxine, and Mirtazapine in Major Depression: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(7): 601–609.
- [14] HAYASAKA Y, PURGATO M, MAGNI L R, et al. Dose Equivalents of Antidepressants: Evidence-Based Recommendations from Randomized Controlled Trials [J]. *J Affect Disord*, 2015, 180: 179–184.
- [15] UROUHART J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics: a review of recent research [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1994, 27(3): 202.
- [16] MOCKING R J, HARMSSEN I, ASSIES J, et al. Meta-analysis and meta regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(3): e756.
- [17] LI W, LEI D, TALLMAN M J, et al. Emotion-Related Network Reorganization Following Fish Oil Supplementation in Depressed Bipolar Offspring: An fMRI Graph-Based Connectome Analysis [J]. *J Affect Disord*, 2021, 292: 319–327.
- [18] YANG B, LIN L, BAZINET R P, et al. Clinical Efficacy and Biological Regulations of Omega-3 PUFA-Derived Endocannabinoids

- noids in Major Depressive Disorder [J]. *Psychother Psychosom*, 2019, 88(4): 215–224.
- [19] BAZINET R P, METHEREL A H, CHEN C T, et al. Brain eicosapentaenoic acid metabolism as a lead for novel therapeutics in major depression [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 85: 21–28.
- [20] ZHANG M M, ZOU Y, LI S M, et al. The efficacy and safety of omega-3 fatty acids on depressive symptoms in perinatal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 193.
- [21] VAN DER BURG K P, CRIBB L, FIRTH J, et al. EPA and DHA as markers of nutraceutical treatment response in major depressive disorder [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(6): 2439–2447.
- [22] KALKMAN H O, HERSBERGER M, WALITZA S, et al. Disentangling the Molecular Mechanisms of the Antidepressant Activity of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid: A Comprehensive Review of the Literature [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4393.
- [23] GOLD P W, LICINIO J, PAVLATOU M G. Pathological parainflammation and endoplasmic reticulum stress in depression: potential translational targets through the CNS insulin, klotho and PPAR- γ systems [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(2): 154–165.
- [24] ANDRIEU S, GUYONNET S, COLEY N, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(5): 377–389.
- [25] LIN P Y, CHENG C, SATYANARAYANAN S K, et al. Omega-3 Fatty Acids and Blood-Based Biomarkers in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Randomized Placebo-Controlled Trial [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 99: 289–298.
- [26] YANG G Y, WU T, HUANG S Y, et al. No effect of 6-month supplementation with 300 mg/d docosahexaenoic acid on executive functions among healthy school-aged children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(4): 1985–1997.
- [27] ORTEGA M A, FRAILE-MARTÍNEZ Ó, GARCÍA-MONTERO C, et al. Biological Role of Nutrients, Food and Dietary Patterns in the Prevention and Clinical Management of Major Depressive Disorder [J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3099.
- [28] KUNUGI H. Depression and lifestyle: Focusing on nutrition, exercise, and their possible relevance to molecular mechanisms [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 77(8): 420–433.
- [29] TOURNIKIOTI K, FERENTINOS P, MICHPOULOS I, et al. Clinical and treatment-related predictors of cognition in bipolar disorder: Focus on visual paired associative learning [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 267: 661–669.
- [30] SALEH R N M, MINIHANE A M. Fish, n-3 fatty acids, cognition and dementia risk: not just a fishy tale [J]. *Proc Nutr Soc*, 2022, 81(1): 27–40.
- [31] YANG J R, HAN D, QIAO Z X, et al. Combined application of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on depression in women: a meta-analysis of double-blind randomized controlled trials [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 2055–2061.

(收稿日期:2023-05-17)

(责任编辑:肖雅妮)

关于稿件摘要的要求:摘要采用第三人称撰写,必须包括目的、方法、结果(关键数据)、结论(用一句话高度概括)四部分,与正文相互独立,不应出现“本文”等主语。国际医学期刊编辑委员会(ICMJE)《学术研究实施与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》对摘要要求阐明研究目的,基本过程(受试者的选择、场所、测量方法、分析方法),主要发现(如有可能,应提供具体效应值及其统计学意义和临床意义),主要结论。摘要应强调研究或观察的新颖和重要的方面,说明重要的局限性,不要过度诠释结果。本刊英文摘要前需列出英文文题、所有作者姓名(汉语拼音,姓全部字母大写;名字连写,中间不用分隔号,名首字母大写)、通信作者名称、所在单位地址、邮政编码、通信作者单位电话。