# 第五章 討論

## 實驗一、葷食與素食停經婦女血漿異黃酮濃度與尿液中雌激素代謝物排出量之比較

Isoflavones 在豆類中含量豐富，尤其黃豆與黃豆製品是飲食中 isoflavones 的豐富來源。研究指出尿液排出的 isoflavones 量與黃豆製品攝取量有顯著相關(144)。而黃豆製品是台灣素食者飲食中重要的蛋白質來源，因此素食者體內 isoflavones 濃度理應比葷食者高，此現象在本研究中亦得到證實，素食組血漿中 daidzein 與 genistein 含量明顯比葷食組高。類似的結果如 Adlercreutz 等人(145)針對 28 位芬蘭女性(14 位葷食者與 14 為素食者)，及 6 位日本男性分析其血漿中異黃酮含量，結果發現素食者血漿中所有 isoflavones 含量皆明顯較高。還有 Adlercreutz 等人(146)針對 10 位葷食女性與 10 位素食女性所作研究，結果亦發現素食組從 fecal 排泄的 total daidzein，genistein 皆明顯較高。

Isoflavones 為 phytoestrogen 的一種，具有類雌激素或抗雌激素作用。Xu 等人(9)發現，與控制飲食相比隨著 isoflavones 攝取量增加能有效減少尿液中雌激素濃度(estradiol，estrone，estriol，total estrogen)與具有基因毒性的代謝產物 16$\alpha$OHE1 濃度，並且明顯增加 2OHE1/16$\alpha$OHE1 比值，以上研究對象為停經前婦女，而本實驗室(11)以停經後婦女為研究對象，每日服用 isoflavones 製劑 6 g(約可攝取到 114 mg isoflavones)，28 天後發現 16$\alpha$OHE1 較基礎期有減少現象，且 2OHE1/16$\alpha$-OHE1 比值在服用 isoflavones 後有上升的情形，不過兩者並未達統計上的顯著差異水準。本研究雖為非介入性研究，但可發現素食停經婦女尿液中雌激素代謝產物 2OHE1/creatinine 濃度及 2OHE1/16$\alpha$OHE1 比值皆明顯比葷食組高，且血漿中 daidzein 與 2OHE1/16$\alpha$OHE1 比值有明顯的正相關，而 daidzein 與 16$\alpha$OHE1

濃度有負相關的現象，但未達統計上的顯著差異，這些差異極有可能代表素食停經婦女體內雌激素的代謝受到飲食中高 isoflavones 攝取的影響。

類似的調查性研究，如亞洲國家與美國的比較，發現亞洲國家攝取較多含豐富 isoflavones 的黃豆與黃豆製品，每日約可攝取到 genistein 20-80 mg，而美國飲食中每天才攝取 1-3 mg genistein (31)。另外，Ursin 等人(147)於 2001 年針對 67 位新加坡華裔停經婦女與 58 位美國停經婦女的比較，結果發現新加坡華裔停經婦女尿液中 2OHE1 濃度比美國停經婦女高，而 16$\alpha$OHE1 或 2OHE1/16$\alpha$OHE1 比值則無明顯差異。綜合這些結果，可推論 isoflavones 攝取較高者尿液中 2OHE1 濃度較高，且此現象與本研究的發現有異曲同工之處。

## 實驗二、素食停經婦女補充藻類 DHA 對其心血管疾病危險因子之影響

### 一、血脂正常之受試者

#### (一)血中三酸甘油酯的變化

本研究之 DHA (normal)組在補充 DHA 後，血中 TG 濃度無顯著改變，而在大部分以健康人為對象的補充研究中，n-3 PUFA 對於血中 TG 有一致的下降作用(39-43)，即使是給予高劑量短時間如 20 g n-3 PUFA 補充 14 小時後也能明顯降低血中 TG 濃度，對於 baseline 時 TG 較高的受試者，其下降效果更顯著(148)，且隨著 n-3 PUFA 劑量增加，TG 下降更多，有明顯的劑量反應(dose-response) (149)。

Conquer 與 Holub (49)給予 1.62 g DHA 及 Nelson 等人(84)給予高劑量 DHA (6 g)發現血中 TG 濃度下降，而 Hamazaki 等人(83)給予正常血脂的年輕成人，每日 1.5-1.8 g DHA，共 13 週，結果發現補充 DHA 後對於血中 TG、TC、LDL-C、HDL-C、lipoprotein(a)等並無影響作用，作者認為當 DHA 的劑量小於每日 2 g，對於正常血脂者的血脂質沒有影響作用，在 Conquer 與 Holub (48) 給予 DHA 0.75 g/d，及 1.5 g/d 的研究中亦證實此推論，但本研究給予 2.1 g DHA 為期 6 週，對正常血脂或微高血脂停經婦女的血脂值仍無顯著影響。

#### (二)血中膽固醇的變化

本研究中 DHA (normal)組補充 DHA 後血中膽固醇唯有 VLDL-膽固醇下降，其他皆無顯著改變，而以健康素食者為對象的研究(43)，給予 1.62 g 來自海藻的 DHA 補充 6 週後，結果顯示對於血中膽固醇無任何影響。給予高劑量 DHA (6 g)的研究則可發現 HDL-C 明顯增加(82)。

大部分的研究中 n-3 PUFA 對於健康受試者血中 TC，LDL-C 皆無

顯著影響(59-60)。有趣的是，不同的 n-3 PUFA 對於膽固醇的影響似乎有些差異，如 Childs 等人(36)以含 DHA、EPA 不同含量之魚油作介入研究，發現 DHA 組之總膽固醇之下降主要是 LDL-C 下降，而 EPA 組則主要是 HDL-C 下降。而 Harris 等人(150)給予 5 g 魚油或 3 g EPA 的研究，則發現只有 EPA 組的 HDL-C 的濃度明顯增加，這些研究結果雖不儘類似，但都傾向 EPA 對於 HDL-C 較有影響，而 DHA 則主要影響 LDL-C 的推論，但從本研究則無法支持這樣的理論。

(三)體內抗氧化壓力的變化

本研究顯示 DHA (normal)組的素食停經婦女補充 DHA 後，血漿總抗氧化能力與尿液 isoprostane 排出量不受影響，表示不增加體內氧化壓力，但在體外給予 LDL 氧化壓力時，會因補充 DHA 而使 LDL 氧化產物之 TBARS 濃度增加，其他同樣以健康受試者的研究，每日給予不同劑量的 n-3 PUFA 如 0.91 g、3.3 g、2.6 g、8.8 g 等研究結果皆顯示 LDL 抗氧化性降低(75、66、72、74)。

N-3 PUFA 會引起 LDL 氧化抗性降低，原因應與 n-3 PUFA 的補充增加體內 n-3 PUFA 的含量有關。就氧化觀點而言，不飽和脂肪酸含有許多雙鍵較不穩定，因此，對於脂質過氧化性較敏感，尤其 n-3 PUFA 的雙鍵數目更多，當體內組織富含此類脂肪酸時，一但面臨氧化的壓力，便很容易由此開始氧化。

已知維生素 E 在不同的細胞膜脂質中是重要抗氧化劑(151)，具有高度清除自由基活性(152)，且研究證實高濃度維生素 E (1.5 IU/ g 魚油)可抑制脂質過氧化作用且 MDA 生成較少，可知補充維生素 E 可降低攝取 n-3 PUFA 所引起的 LDL 過氧化作用(37)。

本實驗提供之 DHA oil 每瓶(60 ml)僅含 1 IU 維生素 E，以防止 DHA oil 氧化，與上述的高濃度維生素 E (1.5 IU/ g 魚油)相差甚遠，以致 LDL 氧化時的產物 TBARS 濃度明顯增加，因此給予 n-3 PUFA

時應適量增加維生素 E 補充，以避免血清中維生素 E 下降，影響 LDL 氧化抗性(153)。

(四)血漿中 $\alpha$-tocopherol 含量之變化

本研究顯示 DHA (normal)組補充 DHA 後，血漿中 $\alpha$-tocopherol 含量明顯下降，且也比控制組明顯較低。此結果與其他給予 n-3 PUFA 對體內維生素 E 濃度影響的研究是一致的(76)，$\alpha$-tocopherol 含量的下降可能是因為體內氧化作用增加，造成體內抗氧化劑大量消耗所致。

(五)血漿中 Lipoprotein(a)之變化

本研究給予 DHA (normal)組補充 DHA 後，並未改變其血漿中 Lp(a)的含量，雖然有些研究(39，50)認為補充 n-3 會降低 Lp(a)，但也有研究以健康人為受試者，給予每日 0.75 g DHA 或 1.5 g DHA (42)，或 0.91 g n-3 PUFA (154)其結果也是對於血漿中的 Lp(a)無顯著影響。另外，Luley 等人(156)篩選 Lp(a)在 9-94 mg/dl 的健康受試者，分別給予 3.5 g、7.1 g、10.6 g n-3 PUFA 補充 4 週後，對於血中 Lp(a)的濃度沒有影響。由此看來，DHA 或 n-3 PUFA 對於健康人的血漿中 Lp(a)濃度的影響仍有待更多一致的研究結果證實。

(六)低密度脂蛋白脂肪酸組成之變化

本研究顯示 normal 組補充 DHA 6 週後，低密度脂蛋白中 DHA 含量明顯增加，且與控制組相比亦有明顯較高的現象，此結果反應了飲食中 DHA 的補充，且與其他類似的介入性研究結果一致(37、53)。

二、血脂偏高之受試者

(一)血中三酸甘油酯的變化

本研究之 hyperlipidemic 組在補充 DHA 後血中 TG 濃度無顯著改變。而在大部分研究中 n-3 PUFA 會降低血脂異常受試者的血中 TG 濃度，如 Mori 等人(41)給予 mildly hyperlipidemic 受試者 4 g 純化的 EPA 或 DHA oil (EPA 約 3.84 g，DHA 約 3.68 g)，EPA 組與 DHA 組的 TG 濃度皆明顯下降。而其他給予不同型態的血脂異常者每日 4 g、2 g、3.6 g n-3 PUFA 的研究結果也都有一致的降低作用(157、158、66)，分析本研究未如預期的結果有可能是因為受試者血中 TG 濃度(179.1 mg/dl)沒有像其他研究那麼高(354.3 mg/dl，296.7 mg/dl) (157、158)，也或者是因為給予之 DHA 量(2.1 g)不足以造成 TG 濃度下降。

(二)血中膽固醇的變化

本研究中 hyperlipidemic 組補充 DHA 後血中膽固醇皆沒有明顯改變。其他給予血脂異常者補充 n-3 PUFA 的研究，有的會下降 TC(157-158)，有的會增加 HDL-C(159、158)，有的會下降 VLDL-C(68、160)，反之也是有研究認為補充 n-3 PUFA 對於 HDL-C 沒有影響(63、66、68)，或是對於 TC 沒有影響(63、66)。

(三)體內抗氧化壓力的變化

本研究中 hyperlipidemic 組在補充 DHA 後不只沒有增加氧化壓力且 diene 最大生成量甚至下降。相關研究中，以血脂異常者為對象的研究中(157-158)，較少分析體內氧化壓力的變化，所以無從比較，從本研究看來每日給予 2.1 g DHA 不會影響素食停婦女體內氧化壓力，也不會降低體外 LDL 氧化抗性。

(四)尿液中 Nitric oxide 的濃度

本研究中 hyperlipidemic 組在補充 DHA 後尿液中 NO 濃度增加，除了本研究外，Harris 等人(150)給予健康受試者 5 g 魚油或 3 g 純化 EPA，結果發現魚油組 nitrate 排出增加 43%，可知魚油補充會刺激 NO 合成，而 EPA 組則無此作用，因此魚油中的作用成分可能不是 EPA，此推論可由本研究之結果相佐證之。

已知 NO 是調節血管穩定性的重要因子，且可經由刺激血管平滑肌細胞放鬆來作為血管擴張劑，而 DHA 對於 NO 的刺激合成作用，或許是其對心血管疾病的有利影響。另有研究指出補充魚油會增加內皮依賴型血管放鬆（或 NO 依賴型），其主要作用是改善受損的內皮使釋放 NO，而此效果或可用在糖尿病病人使其對抗血管收縮及血拴形成（161）。

(五)血漿中 $\alpha$-tocopherol 含量之變化

本研究之 hyperlipidemic 組補充 DHA 後，血漿中 $\alpha$-tocopherol 含量未明顯改變，有可能是因為 hyperlipidemic 組並沒有因為 DHA 的補充而增加體內氧化壓力或降低體外 LDL 氧化抗性所致。

(六)血漿中 Lipoprotein(a)之變化

本研究之 hyperlipidemic 組補充 DHA 後，並未改變血漿中 Lp(a)的含量，以冠狀動脈疾病病人為對象的研究認為 4 g n-3 PUFA 對於 baseline 時 Lp(a)較高者（≧20 mg/dl）較有下降作用(76)，而給予冠狀動脈心臟病病人每日 6 g n-3 PUFA 補充後，血漿中 Lp(a)濃度下降，但與控制組(olive oil)相比則無顯著差異(62)。因此，不論是 DHA 或是 n-3 PUFA 是否確實可以降低血漿中 Lp(a)的含量，仍需更多一致的研究來確認。

(七)低密度脂蛋白脂肪酸組成之變化

本研究之 hyperlipidemic 組在補充 DHA 後，低密度脂蛋白中 DHA 含量明顯增加，此結果反應了飲食中 DHA 的補充，與其他類似的介入性研究結果一致(157)。

三、DHA 補充後尿液中雌激素代謝產物的變化

本研究室(162)過去發現每日補充4 g 魚油(含2 g n-3 PUFA)會使有接受荷蒙補充治療的停經婦女尿液中2OHE1及2OHE1/16α OHE1比值下降，此結果對於乳癌危險性具有不利的影響。因此，本研究想知道素食者的高2OHE1/16α OHE1比值除了與異黃酮攝取較高有關外，是否也與素食者n-3 PUFA攝取低有關，故分析素食者補充DHA後體內雌激素代謝產物分布的變化，結果顯示，DHA補充後對於素食且未使用荷爾蒙治療的停經婦女尿液中2OHE1/creatinine、16α OHE1/creatinine濃度以及2OHE1/16α OHE1比值皆無顯著改變，由此可知，DHA補充並未增加乳癌危險性，且素食停經婦女有較高的尿液2OHE1排出與2OHE1/16α OHE1比值並非因為n-3 PUFA狀態低。