

维生素 B6 临床研究新应用

曹洪红 邱云菊

(重庆市九龙坡区中医院 重庆 400000)

【摘要】 维生素B6 (Vitamin B6) 又称吡哆素, 其包括吡哆醇 (PN)、吡哆醛 (PA/PL) 及吡哆胺 (PM), 在体内以磷酸酯的形式存在, 是一种水溶性维生素, 遇光或碱易破坏, 不耐高温。维生素B6为无色晶体, 易溶于水及乙醇, 在酸液中稳定, 在碱液中易破坏, 吡哆醇耐热, 吡哆醛和吡哆胺不耐高温。维生素B6为人体内某些辅酶的组成成分, 参与多种代谢反应, 尤其是和氨基酸代谢有密切关系。

【关键词】 维生素B6; 临床应用; 不良反应

New application of clinical research of vitamin B6

Cao Honghong Qiu Yunju

(Chongqing Jiulongpo District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400000)

[Abstract] Vitamin B6 (Vitamin B6), also known as pyridoxine, including pyridoxine (PN), pyridoxal (PA/PL) and pyridoxine (PM), exists in the form of phosphate ester, is a water-soluble vitamin, is easy to destroy in light or alkali, not resistant to high temperature. Vitamin B6 is a colorless crystal, easily soluble in water and ethanol, stable in acid, easy to destroy in lye, pyridoxine heat resistance, pyridoxal and pyridoxine are not resistant to high temperature. Vitamin B6 is a component of some coenzymes in the human body, which is involved in a variety of metabolic reactions, especially with amino acid metabolism.

[Key words] Vitamin B6; clinical application; adverse reactions

1 临床研究新进展

1.1 回乳

现代医学认为乳汁的产生与体内存在的催乳素 (PRL) 密切相关。PRL 的分泌调节受到下丘脑、卵巢激素、甲状腺激素等多方面影响, 其中多巴胺可直接影响催乳素的分泌。而维生素 B6 是合成多巴胺所必需的辅酶, 可以拮抗促甲状腺激素释放激素, 从而减少促甲状腺激素和泌乳素的分泌, 最终抑制乳汁的分泌。因维生素 B6 不干扰体内雌、孕激素水平, 口服没有明显不良反应, 故特殊疾病 (如肝病产妇) 回乳时常作为首选用药。文献中维生素 B6 常用剂量为 20~200mg 之间, 每日 3 次。一般在中晚期引产后, 立即口服维生素 B6 200mg, 每日 3 次, 连服 2d 后, 改为 100mg, 每日 3 次, 后期根据回乳效果逐渐减量, 直到患者恢复正常状态。^[1]

1.2、与白血病关系

研究表明, 白血病细胞对维生素 B6 通路上瘾, 与其他正常和癌症细胞类型相比, 维生素 B6 通路的抑制选择性地损害了白血病细胞的增殖。此外, 在治疗活性剂量下, PLP 和 PDXK 抑制剂对正常造血没有明显的影响。虽然这种差异依赖性可能涉及上述不同类型的细胞之间 PDXK 抑制的不同效果, 但 PDXK 在 amlblast 中高表达, 可能是为了满足其对核苷酸的增加需求, 以维持其异常快速的增殖。除了 aml, 我们发现 PDXK 可能在其他白血病中也很重要, 如 ALL。白血病细胞对维生素 B6 代谢的依赖与之前的流行病

学观察一致, 即白血病患者血浆中维生素 B6 水平下降, 这可能表明 AML 细胞增加了对维生素 B6 的利用以支持白血病的增殖 (Pais et al., 1990)。^[2]

1.3、与肺癌的关系

芬兰的一项研究发现, 血清 PLP 水平较高的男性患肺癌的风险显著降低, 且血清 PLP 浓度最低的男性患肺癌的风险更高。一项大型前瞻性研究表明, 不吸烟者和曾经吸烟者血清 PLP 水平相似, 但正在吸烟者血清 PLP 水平较低。校正吸烟因素后, PLP 水平升高, 肺癌风险显著降低, 即血清维生素 B6 水平与肺癌风险呈负相关。美国一项纳入 5364 例对照和 5364 例肺癌患者的巢式病例对照研究亦得出同样结论, 且这种相关在男性以及曾经吸烟者中更显著。

对非肺癌人群而言, 血清维生素 B6 水平与肺癌发生风险呈负相关, 这种相关可能是由维生素 B6 分解代谢的增加引起。维生素 B6 分解代谢的增加与肺癌发生的高风险独立相关。膳食维生素 B6 水平与肺癌发生风险无关, 口服补充维生素 B6 亦不能降低肺癌发生风险, 高剂量的补充剂还可能增加肺癌发生风险。但当细胞内维生素 B6 缺乏时仍然会增加肺癌的发生风险。鼓励健康人群遵循健康的饮食习惯和生活方式对抗肿瘤。

对肿瘤人群而言, 维生素 B6 单独或联合其他营养素使用可抑制多种肿瘤细胞增殖, 发挥抗肿瘤作用。维生素 B6 代谢是体外和体内顺铂应答的中心调节剂, 维生素 B6 加剧顺铂介导的 DNA 损伤, 顺铂加吡哆醇的联合治疗方案能够对非小细胞肺癌产生免疫依赖性的抗肿瘤作用, 这一过程均需 PDXK 参与, PDXK 表达水平可作为 NSCLC 患者危险分

层和预后的生物标志物。^[9]

1.4. 与糖尿病的关系

根据研究得出,维生素 B6 和维生素 B12 可以通过高胆固醇血症间接影响糖尿病。目前对于维生素 B6 与糖尿病的关系研究较少,且结论也不一致。詹美蓉等针对中国人群维生素 B6 摄入与糖尿病的关系进行了一项实验研究,结果表明维生素 B6 与叶酸和维生素 B12 存在交互作用,能够降低同型半胱氨酸水平,但是维生素 B6 与糖尿病的关联则无统计学意义。

维生素 B6 摄入量与糖尿病呈非线性负相关,当维生素 B6 摄入量超过 6mg/day 后,糖尿病的患病风险趋于平稳。目前,关于 B 族维生素与糖尿病之间的剂量反应关系的研究较少,有 Meta 分析结果表明,B 族维生素摄入量与糖尿病发病风险之间呈负相关关系。

1.5. 与高同型半胱氨酸血症的关系

高同型半胱氨酸(Hcy)血症是血管性疾病的危险因素之一,也与糖尿病肾病的发生密切相关。高 Hcy 血症中有超 60% 的患者是由于缺乏 B 族维生素而引发,补充维生素 B6 和 B12 能够有效改善 Hcy 代谢水平^[5]。本研究结果显示,Hcy 水平与血清胱抑素 C(Cys-C)呈正相关,提示提高 Hcy 水平可影响糖尿病肾病的发生与发展;维生素 B6 水平与 Hcy 呈正相关,提示维生素 B6 能够影响 Hcy 代谢途径,推测维生素 B6 能够通过降低高 Hcy 血症,减缓糖尿病肾病的进展。

1.6. 对奥沙利铂所致神经毒性疗效

奥沙利铂所致外周神经病变主要是剂量限制性毒性,其发生机制目前尚不清楚,一种理论认为是铂本身累积造成,主要损伤部位可能在脊髓背根中心神经元。另一种理论认为是其代谢产物草酸盐引起细胞膜上离子通道改变。因此,如果能够加速草酸盐的代谢或者促进受损神经元的修复可能有助于减轻奥沙利铂所致神经毒性。维生素 B6 有减少草酸钙结晶的作用,因此可能对奥沙利铂引起的神经毒性有效。^[6]

1.7. 对高脂饮食非酒精性脂肪肝病的作用

1.7.1 与葡萄糖、脂质代谢关系

研究表明维生素 B6 可显著减轻高脂饮食小鼠体脂率及体内白色脂肪,这可能与脂质代谢的改善相关。糖耐量实验显示,长期高脂饮食小鼠补充维生素 B6 后,注射葡萄糖后 2 小时血糖能有明显的下降,且血糖的最高值也有降低,表明这对于机体的胰岛 B 细胞具有保护作用。同时完善胰岛素耐量实验显示,高脂饮食造成的胰岛素抵抗在补充了维生素 B6 后有了一定改善,这与既往一些学者的研究是相符的,维生素 B6 改善能够降低 2 型糖尿病的餐后血糖,也可改善胰岛素抵抗。这表明,维生素 B6 对于糖脂代谢及其相关的肥胖、2 型糖尿病均具有较好的作用。

根据目前所有的共识,2 型糖尿病的血脂异常主要表现在甘油三酯升高,而胆固醇无明显变化。与之相符的是,经

过血清测定,维生素 B6 减少血清中甘油三酯含量,也可以显著减少血清中的总胆固醇含量。由此可见,维生素 B6 能够显著减轻机体中脂质的生成及堆积,能够减少肝脏的脂质沉积。在我们研究中可见高脂饮食的肥胖小鼠中肝脏细胞较正常肝脏细胞中脂质明显增多,而补充了维生素 B6 后,肝细胞内脂滴明显减少。结合上述结果,显示维生素 B6 可改善胰岛素抵抗,从而改善血清及肝脏的糖脂代谢,可有效抑制脂肪酸输送至肝脏造成脂质积累。

1.7.2 与肝脏炎症反应的关系

胰岛素抵抗相关的代谢综合症的炎症反应要通过激活 NF- κ B 及 JNK 来诱导,这两种通路是人体最主要的炎症通路。尤其是转录因子 NF- κ B 是一种广泛存在于机体各个组织且有多向调节作用的分子,在传递细胞信号及诱导基因表达上有着至关重要的作用,它被视为炎症反应的中枢调节物。脂肪细胞或免疫细胞释放的许多调节因子包括 TNF α 、IL-6、IL-1 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1,也称为 CC12),介导 I κ B/NF- κ B 途径。当细胞受到各种胞内外刺激包括 TNEIL-6 等刺激时,I κ B 激酶激活,从而导致 I κ B 蛋白被降解,NF- κ B 二聚体释放,NF- κ B 迅速发生转核,启动基因转录。I κ B 蛋白的生成,可入核与 NF-1B 二聚体结合,终止 NF- κ B 信号转录。

已有临床研究显示,非酒精性脂肪肝炎中,肝脏 NF- κ B 表达会明显上调。本研究中测定了与 NF- κ B 通路相关的炎症刺激因子 TNF、IL-1、IL-6、IFN,显示维生素 B6 可显著减少该通路刺激因素中 TNF、IL-6 的产生。其中 TNF- α 、IL-6 在该通路中尤为重要,为其最具特征性的炎症因子。为继续研究维生素 B6 是否通过该通路介导其炎症反应,我们选择 I κ B- α 进行测定。I κ B- α 在 I κ B 蛋白中最经典,抑制作用也最强,降解后恢复速度也最快。测定 I κ B- α 显示服用维生素 B6 后的肝脏 I κ B- α 蛋白是明显要高于高脂饮食的,提示维生素 B6 可能通过介导 NF- κ B 通路来抑制 NAFLD 炎症反应。^[7]

2 不良反应

2.1. 超剂量用药

个体对维生素 B6 的耐受性有差异。410 例维生素 B6 注射液静脉给药剂量在 200mg/d 时 ADR 的发生率最高,50~100 mg/d 时次之,有患者最大给药剂量达 2g/d。查阅该药品说明书,用法用量为皮下注射、肌肉或静脉注射,一次 50~100mg/d。410 例病例中有 70.49% 的病例超说明书规定剂量用药,而超大剂量维生素 B6 (>2 g/d) 会导致感觉神经元病变。因此,在给患者使用此药时要严格把控剂量和用药时间。

此外,为防止长期大剂量使用维生素 B6 引起的不良反应,应避免同时多途径摄入维生素,如同时口服和注射维生素 B6,或联合使用复合维生素等。同时应加强对服药者的

临床观察,主要监测其感觉神经病变引起的感觉异常,如麻木、对温度和针刺等感觉迟钝。此外,建议药品生产企业完善该药品的说明书,增加警示语,提醒使用维生素 B6 注射液的患者,若出现灼烧、麻刺、麻木时应停药,尽快咨询医生。

2.2、溶媒的错误选择

溶媒的选择是静脉输液治疗中的重要环节,但在临床治疗时,往往忽视药物及各种溶媒的理化性质,导致注射剂溶媒选择不当,改变了药物的 pH 值,使药物的稳定性下降,并使注射液出现浑浊、变色等现象,影响疗效,严重时可能导致 ADR/ADE 的发生。在《187 种注射剂溶媒及配制时间与滴速》中明确规定:水溶性维生素用复方脂溶性维生素或无电解质的葡萄糖注射液或灭菌注射用水溶解,溶解后应在无菌条件下立即加入输液中,并在 24h 内用完。维生素 B6 属于水溶性维生素,是一种盐酸盐物质,按规定应选用脂溶性维生素、无电解质的葡萄糖注射液或注射用水作为溶媒,但不良反应事件中仍溶媒为氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液、复方氯化钠注射液,均属于溶媒使用不当,提示临床存在未严格按照规定使用溶媒的情况。

2.3、联合用药配伍禁忌

据报道:临床应用及实验证明维生素 B6 与多种药物存在配伍禁忌,包括奥美拉唑钠、清开灵注射液、阿昔洛韦、炎琥宁、复方丹参注射液、丹红注射液、喜炎平、维生素 C 注射液和各种微量元素注射液(II)等。需要特别指出的是,维生素 C 注射液与维生素 B6 注射液联合使用在临床最常见,且两种维生素均为水溶性维生素。而维生素 B6 注射液与维生素 C 注射液联合应用出现 ADR/ADE 的情况有大部分,临床表现多为寒战、高热、皮疹等。也有报道显示,两药联用发生 ADR/ADE 临床表现有面色苍白、嘴唇发紫、全身抽搐、瘙痒等。然而,该药品的说明书中并没有提及维生素 B6 注射液与维生素 C 注射液合用的注意事项或配伍禁忌。

3.建议

3.1 医护人员在使用维生素 B6 注射液前应详细询问患者病史、药史、过敏史等情况,并在后对患者进行监护,尤

其要加强对首次使用患者的给药后观察,以及注意特殊人群(儿童、老人、孕妇)的用药监测,注意观察其在药物使用过程中的病情变化,及时发现问题并对症处理,确保患者用药安全,以减少不良反应的发生。

3.2 医护人员在使用药品前应仔细阅读药品说明书,严格按照说明书的用法、用量给药,并注意药物的配伍禁忌。对于联合用药则应该更加谨慎,若需要与其他药物联合治疗时,应避免与其他药物连续输注,要合理安排输液顺序,并在使用前后用葡萄糖溶液或生理盐水溶液冲管,一旦配伍药物出现变色、浑浊、絮状物、沉淀、结晶时应立即停用,避免产生不良反应,使药效得以稳定发挥。

3.3 药品说明书是指导医护人员用药的最佳指南。对比不同药品生产企业维生素 B6 注射液说明书,发现内容基本相似,禁忌、儿童用药、老年用药均为尚不明确,不良反应记载不全。但监测数据和文献报道显示,维生素 B6 注射液与多种药品存在配伍禁忌,ADR 临床表现复杂多样。建议药品生产企业完善该药品说明书,以保证临床安全用药。

当患者每日剂量小于 50mg/天的维生素 B6 或者服用一种以上含有维生素 B6 的产品可能发生周围神经病变,周围神经病变大多是手、脚感到刺痛、灼热或麻木。TGA 目前正在审查这一问题,这次审查的结果可能会导致对含有维生素 B6 的药物的要求发生变化。周围神经病变与正常饮食摄入维生素 B6 无关。维生素 B6 允许每日剂量不超过 200mg。

医务人员须知:维生素 B6 治疗期间,周围神经病变的风险增加:1) 维生素 B6 引起周围神经病变发生的剂量可能少于每天 50mg;可能服用多种含有维生素 B6 的产品;2) 出现周围神经病变症状的患者应检查维生素 B6 的来源,如维生素 B、多种维生素和/或镁制品,特别是联合服用;3) 考虑是否需要补充药物或膳食补充剂。患者须知:维生素 B6 治疗期间,周围神经病变的风险增加:1) 了解维生素 B6 和周围神经病变之间的联系,而且 B6 可能存在于你服用的多种产品中;2) 维生素 B6 可能以其化学名称之一列在标签上(盐酸吡哆醇、5-磷酸吡哆醇或 5-磷酸一水合物吡哆醇);3) 服用含有维生素 B6 的产品,要注意周围神经病变的症状,如刺痛、灼热或麻木。如果有任何这些症状,应该停止服用该产品,并寻求医疗建议。

参考文献:

- [1]杨慧琴. 中药回乳在阻断乙肝病毒垂直传播中的作用与疗效观察[J]. 天津: 天津传染病医院, 2008: 337—338.
- [2]姜 S. 维生素 B6 促进急性髓细胞白血病的生长. 趋势癌症. 2020 年 7 月; 6 (7): 536—537. 获取全文: 10.1016/j.trecan.2020.03.005. Epub 2020 年 4 月 2 日. PMID: 32610066.
- [3]刘彩萍, 魏蕾, 刘燕青. 维生素 B₆ 与肺癌关系研究进展[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7 (01): 112—116. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2020.01.020.