

## 维生素 E 在妇产科领域的应用

龚莉莉, 张绍芬<sup>#</sup>

(复旦大学 附属妇产科医院妇产科, 上海 200011)

**摘要:** 维生素 E 广泛应用于妇产科领域, 其主要作用机制是抗氧化应激。维生素 E 在妇产科的不孕症、流产、妊娠高血压、围绝经期综合征和痛经等方面都有应用。过多摄入维生素 E 弊大于利, 应服用合适剂量。

**关键词:** 维生素 E; 氧化应激; 妇产科; 应用

**中图分类号:** R151 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-5882(2006)04-0269-05

### Application of Vitamin E in Obstetrics and Gynecology

GONG Li-li, ZHANG Shao-fen<sup>#</sup>

(Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China)

Vitamin E, with its anti-oxidative stress effects, is widely used in obstetrics and gynecology, including infertility, abortion, hypertensive disorders complicating pregnancy, perimenopausal syndrome, dysmenorrhoea, etc. Overtake of vitamin E may result in adverse events.

**Key words:** vitamin E; oxidative stress; obstetrics and gynecology; therapeutic use

*Chin J Clin Nutr*, 2006, 14(4): 269 - 273

维生素 E 属脂溶性维生素, 在临床应用已有 70 多年历史。维生素 E 在许多医学领域被广泛应用, 其中也包括妇产科领域, 其单独使用或与其他药物联合应用能维持生殖器官的正常生理功能, 并调节与妊娠有关的内分泌系统和植物神经系统的功能。维生素 E 的防治剂量在不同疾病中各不相同, 过量服用会产生诸多副作用。本文对近年来维生素 E 在妇产科的应用和安全剂量进行综述。

### 维生素 E 的作用机制

氧化应激影响着妇女生殖发展的整个过程, 甚至以后的绝经。机体内氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 和抗氧化剂的失衡可以引起氧化应激。氧化应激对妊娠高血压、不孕症、流产等妇产科疾

病有重要影响。

氧化应激通过使脂质过氧化, 抑制蛋白质合成, 损耗 ATP 等不同机制损伤妇女生殖系统<sup>[1]</sup>, 而维生素 E 作为一种非酶类抗氧化剂, 可以逆转这个过程。在临床上, 维生素 E 经常和其他抗氧化剂 (如维生素 C、硒、锌、胡萝卜素) 联合应用以增强抗氧化的效果。以脂质过氧化为例, 维生素 E (TocOH) 酚环中的氢由于共振作用释放出来, 提供电子给自由基使之成为稳定结构。在这些反应中, 脂质过氧化自由基 (LOO<sup>·</sup>) 从 TocOH 的酚环中得到一个氢原子, 产生较“迟钝”的生育酚自由基 (TocO<sup>·</sup>), 后者又能进一步与另一自由基反应生成一个非自由基产物生育醌 (LOO-Toc), 因此破坏了两分子自由基 (LOO<sup>·</sup> + TocOH → LOOH + TocO<sup>·</sup>, LOO<sup>·</sup> + TocO<sup>·</sup> → LOO-Toc)<sup>[2]</sup>。维生素 E 可抑制磷脂酶 A 及脂氧化酶

<sup>#</sup>通信作者 教授 博士生导师, 电话: 021-63455050, 电子邮件: zhangshaofen@163.com

活性,清除活性氧中的单价氧,是膜的稳定剂和保护剂。

此外,维生素 E 还可能通过影响炎症因子、提高机体免疫力、调节细胞信号传导来发挥作用。

## 维生素 E 在妇产科中的应用

### 不孕及流产

男性不育 (male infertility, MIF): 据报道,在接受治疗的 MIF 患者中,有 64% 服用抗氧化剂,如维生素 E、维生素 C、硒、锌<sup>[3]</sup>。但维生素 E 对于 MIF 的治疗效果仍有争议,多年来进行的大量研究结果并不一致<sup>[4]</sup>。

维生素 E 对于 MIF 有作用的研究结果主要体现在: (1) 维生素 E 能明显提高与 ROS 有关的 MIF 患者精子的体外功能; (2) 提高精子形态正常患者的精子受精率; (3) 显著提高精子活动力弱患者的精子运动能力; (4) 对于合并少精、弱精和精子畸形的患者,从 3 方面进行改善: 提高精子活动力; 提高活精和正常精子的百分率; 体外条件下提高精子 DNA 的整合性。

维生素 E 对于 MIF 无作用或有损伤作用的研究结果主要体现在: (1) 大剂量维生素 E (200 mg/d, 1 mg=1.5U) 和维生素 C (200 mg/d) 联合治疗 56 天,精液的各项指标均无明显改变。(2) 口服不同剂量的维生素 E 后,血浆和精液中的维生素 E 浓度显著提高,但与所用药物剂量不成比例。精液中的维生素 E 浓度远未达到体外条件下可以保护精子的有效浓度,同时发现对精子的运动能力无影响。(3) 体外条件下尽管维生素 E 能明显减少精子 ROS 的产生,但是大剂量维生素 E 能明显降低精子的平均运动速率、曲线运动速率、直线运动速率和成线率,同时发现高剂量维生素 E 对精子活动力无益,甚至可以损伤精子的 DNA。

造成上述矛盾结论的原因考虑有两点: 有些患者 MIF 的原因可能不是 ROS; 对于精子,不同量 ROS 有损伤和调节正常生理功能的两种作用,维生素 E 体内应用剂量或体外应用浓度的不同对 ROS 产生不同的影响,因此后者对精子发生不同的作用。

尽管有临床研究显示抗氧化剂治疗对一些 MIF 患者有效,但是目前的大多数研究缺少双盲设计和

安慰剂组对照,而且不同剂量的影响也值得进一步研究。

女性不孕: 国内外均报道应用维生素 E 来对抗氧化应激的损伤作用,联合其它药物治疗女性不孕。在一个随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 中,给治疗组补充包括维生素 E、铁剂、锌、硒、L 精氨酸在内的营养素治疗 5 个月后,治疗组 15 例患者中 5 例怀孕 (33%), 安慰剂组没有一例妊娠 ( $P < 0.01$ ); 而且补充这些营养素没有明显的副作用报道<sup>[5]</sup>。国内研究主要将维生素 E 用于免疫性不孕。抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗卵巢抗体、抗人绒毛膜促性腺激素抗体等经过维生素 E 100 mg/d、维生素 C 300 mg/d 联合地塞米松 0.75 mg 治疗,其抗体的转阴率和妊娠率很高,具有显著疗效<sup>[6]</sup>。

流产: 我国采用传统中药和维生素 E 相结合的方式治疗先兆流产和习惯性流产,取得了良好的效果,且无副作用。但是维生素 E 的用量大小不一,各种报道从 30 mg 每日 1 次到 100 mg 每日 3 次不等<sup>[7-9]</sup>。

妊高征 Yanika 等<sup>[10]</sup>测定孕妇血清中的维生素 E 水平后发现血压与维生素 E 之间存在显著的负相关关系。而 Rumbold 等<sup>[11]</sup>的一项前瞻性队列研究表明孕妇摄入低剂量 (平均剂量 6.74 mg/d) 的维生素 E 会增加妊高征发生的危险性。

Chappell 等<sup>[12]</sup>进行了一项 RCT,对具有妊高征高危因素的孕妇,在孕 16~22 周进行维生素 E 和维生素 C 的早期干预,每天补充维生素 C 1 000 mg 和维生素 E 400 IU,结果妊高征的发生率大幅度下降。国内的临床试验提示维生素 E 100 mg 合并具有活血化淤作用的丹参等可以预防妊高征的发生<sup>[13]</sup>。

但是,最近的一项 RCT 不能证实补充维生素 E 和维生素 C 能够预防妊高征的发生: 高危孕妇被随机分组每天接受维生素 C 1 000 mg 及维生素 E 400 IU 或者安慰剂治疗,两组间没有显著性差异<sup>[14]</sup>。Gulmezoglu 等<sup>[15]</sup>的研究也表明,对于重度妊高征孕妇,用维生素 E 800 IU/d 和维生素 C 1 000 mg/d 进行干预,结果其脂质过氧化水平与安慰剂组相比,没有显著改变,说明补充维生素无效。

因此,维生素 E 和 C 对妊高征的预防作用可能会小于我们的预想<sup>[14]</sup>。补充维生素是否会影响妊高

征需要多中心的临床研究进一步验证以及在不同的人种中进行证实。

**围绝经期综合征** 潮热是更年期妇女最常见的症状。Shanafelt等<sup>[16]</sup>认为轻度的潮热,不干扰睡眠或日常生活,服用维生素 E 800 IU/d是一个较合理的起始治疗方法。但是该剂量较大,能否使用较小的剂量既达到临床治疗效果,又避免由于剂量过大引起的副作用,值得进一步研究。

研究表明维生素 E 的摄入量和中风的发生之间存在负相关关系,提示从食物中摄取的维生素 E (中位数 9.7 mg/d)可以降低老年女性死于中风的危险<sup>[17]</sup>。

大量细胞实验、动物实验和临床观察研究证实维生素 E 能保护血管功能,预防动脉粥样硬化。但有一些临床试验发现补充维生素 E 对心血管疾病的二级预防无效,这可能与在疾病的晚期进行干预及单独使用维生素 E 治疗有关<sup>[18]</sup>。Pryor<sup>[19]</sup>认为预防心血管疾病较好的方法是:富于水果和蔬菜的饮食、适量运动加上每天补充维生素 E 100-400 IU。

绝经后妇女一个较严重的晚期疾病是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)。目前,维生素 E 对该病的作用仍有争议,临床结果不完全一致。临床研究表明大剂量维生素 E 能够保护细胞膜抗氧化损害,减少海马区神经退化,延缓病程进展。Sano<sup>[20]</sup>等的一项历时 2 年的研究中,接受维生素 E 2 000 IU/d 治疗的 AD 患者的住院及死亡等终末事件被推迟,可延迟病情进展达 4~6 个月。AD 合作研究组织的研究者发现服用维生素 E 2 000 IU/d 可以延迟患者家庭护理,但不能延缓认知功能的衰退,而且发现了使用维生素 E 后的副反应,这项结果是否可以应用于临床还存在疑问<sup>[21]</sup>。

**痛经** 以往的临床试验已证实维生素 E 2 500 IU/d<sup>[22]</sup>和 500 IU/d<sup>[23]</sup>对缓解痛经症状比安慰剂有效,但是其使用剂量较大,还要考虑副作用的问题。最新的一项 RCT 发现维生素 E 400 IU/d 治疗原发性痛经较安慰剂组有效,该研究的样本为 278 名 15~17 岁的痛经患者,治疗从月经来潮前 2 天开始至月经第 3 天结束,共 5 天,结果显示维生素 E 能缓解痛经和减少月经量<sup>[24]</sup>。这项研究对临床应用维生素 E 治疗痛经的剂量有重要参考意义。

## 应用剂量及副反应

维生素 E 长期过量服用可引起恶心、呕吐、眩晕、头痛、视力模糊、皮肤皴裂、唇炎、口角炎、腹泻、乳腺肿大、乏力等。

究竟多大的剂量才合适呢?中国营养学会建议青少年、成年人维生素 E 每日日常饮食适宜摄入量应该为 10~14 mg,孕妇和老人为 14 mg<sup>[25]</sup>;国外的营养专家也建议,均衡饮食每天所包含的维生素 E 应为 10~20 mg 左右<sup>[26]</sup>。

《医学营养学》中指出中国居民可耐受最高摄入量为 800 mg/d<sup>[27]</sup>。Kappus 和 Dplock<sup>[28]</sup>得出高达 800 mg 水平的维生素 E 对人体没有副作用的结论。其治疗量为 200~1 600 mg。美国科学院食品与营养委员会 (2000 年)将 1 000 mg/d 定为维生素 E 摄入量的上限耐受值<sup>[29]</sup>。但是 2005 年 1 月美国约翰斯·霍普金斯大学的 Miller 等<sup>[26]</sup>的一项荟萃结果显示:补充维生素 E 150 IU/d 不产生不良反应,而且还可能有益于健康,但 >150 IU/d,死亡危险呈剂量依赖性增加,而补充维生素 E 400 IU/d 可显著增加死亡危险,提示补充大剂量维生素 E 不但无益,反而可能适得其反,危害健康。Miller 教授对此的解释是:  
(1) 维生素 E 具有抗凝活性,长期大剂量摄入可增加出血性卒中危险;  
(2) 摄入低剂量维生素 E 具有抗氧化作用,而摄入大剂量时可能不再具有抗氧化活性,而成了促氧化剂;  
(3) 摄入大剂量维生素 E 可妨碍其他脂溶性维生素的吸收和功能。因此,Miller 教授认为维生素 E 的上限值应该降至 400 IU/d。此研究分析了维生素 E 的“量效关系”,提出了摄入大剂量维生素 E 有害,这对临床医师有重要参考意义。

## 展 望

综上所述,维生素 E 在妇产科领域的应用广泛。它在许多疾病中的积极作用是有目共睹的,如女性不孕症,先兆流产和习惯性流产,围绝经期综合征中的潮热、中风及心血管疾病,痛经。但是维生素 E 在这些疾病中的最佳用法和剂量,还有待于进一步研究。维生素 E 在男性不育、妊高征、阿尔茨海

疾病中的作用尚有争议, 需要大样本多中心的 RCT 来证实。

服用维生素 E 必须适量, 过多的摄入会使维生素 E 弊大于利, 最新研究认为维生素 E 的上限耐受值为 400 IU/d。但是对于不同人种、不同年龄阶段、不同性别的人群, 其安全剂量是否相同, 仍有待进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Ray SD, Lam TS, Rotollo JA, *et al.* Oxidative stress is the master operator of drug and chemically-induced programmed and unprogrammed cell death: implications of natural antioxidants in vivo [J]. *Biofactors*, 2004, 21 (1-4): 223-232.
- [2] Wolf R, Wolf D, Ruocco V. Vitamin E: the radical protector [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1998, 10 (2): 103-117.
- [3] Zini A, Fischer MA, Nam RK, *et al.* Use of alternative and hormonal therapies in male infertility [J]. *Urology*, 2004, 63 (1): 141-143.
- [4] Bolle P, Evandri MG, Saso L. The controversial efficacy of vitamin E for human male infertility [J]. *Contraception*, 2002, 65 (4): 313-315.
- [5] Westphal LM, Polan ML, Trant AS, *et al.* A nutritional supplement for improving fertility in women: a pilot study [J]. *J Reprod Med*, 2004, 49 (4): 289-293.
- [6] 王 丽, 黄 萍, 黄晓燕, 等. 1020 例免疫性不孕患者的治疗结果分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 1999, 34 (4): 234-235.
- [7] 李 莎. 中西医结合治疗早期先兆流产 [J]. *湖北中医杂志*, 1997, 19 (1): 31.
- [8] 练儒芳, 吴丽萍, 曾燕红. 中西药治疗先兆流产及早产的临床观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2003, 12 (14): 1496-1497.
- [9] 王仙荣, 郑德平, 林 静, 等. 中西医结合序列表法治疗习惯性流产的研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2004, 13 (12): 1550-1551.
- [10] Yanika FF, Amanvemez R, Yanki A, *et al.* Pre-eclampsia and eclampsia associated with increased lipid peroxidation and decreased serum vitamin E levels [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 1999, 64 (1): 27-33.
- [11] Rumbold AR, Maats FH, Crowther CA. Dietary intake of vitamin C and vitamin E and the development of hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 119 (1): 67-71.
- [12] Chappell LC, Seed PT, Briley AL, *et al.* Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial [J]. *Lancet*, 1999, 354 (9181): 788-789.
- [13] 张成莲, 马桂英, 于 玲, 等. 复方丹参、维生素 E 等联合用药预防妊高征的研究 [J]. *现代妇产科进展*, 1997, 6 (4): 356-358.
- [14] Beazley D, Ahokas R, Livingston J, *et al.* Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192 (2): 520-521.
- [15] Guhmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuisen MM. Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997, 104 (6): 689-696.
- [16] Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, *et al.* Pathophysiology and treatment of hot flashes [J]. *Mayo Clin Proc*, 2002, 77 (11): 1207-1218.
- [17] Yochum LA, Folsom AR, Kushi LH. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72 (2): 476-483.
- [18] Meydani M. Vitamin E modulation of cardiovascular disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1031: 271-279.
- [19] Pryor WA. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 28 (1): 141-164.
- [20] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, *et al.* A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*, 1997, 336 (17): 1216-1222.
- [21] Tabet N, Birks J, Grimley Evans J, *et al.* Vitamin E for Alzheimer's disease [CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (4): CD002854.
- [22] Proctor M, Farquhar C. Dysmenorrhoea [J]. *Clin Evid*, 2002, (7): 1639-1653.
- [23] Ziaei S, Faghizadeh S, Sohrabvand F, *et al.* A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of vitamin E in treatment of primary dysmenorrhoea [J]. *BJOG*, 2001, 108 (11): 1181-1183.
- [24] Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea [J]. *BJOG*, 2005, 112 (4): 466-469.
- [25] 孙定人, 张石革. 维生素 E (生育酚) 缺乏症 (流产与

- 肌肉营养不良) 与补充维生素 E [J]. 中国药房, 2003, 14(11): 703-704.
- [26] Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, *et al.* Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(1): 37-46.
- [27] 郭红卫. 医学营养学 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2005. 37.
- [28] Kappus H, Dillbeck AT. Tolerance and safety of Vitamin E: a toxicological position report [J]. *Free Radic Biol Med*, 1992, 13(1): 55-74.
- [29] Monsen ER. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids [J]. *J Am Diet Assoc*, 2000, 100(6): 637-640.

(2006-04-13收稿)

www.cnki.net