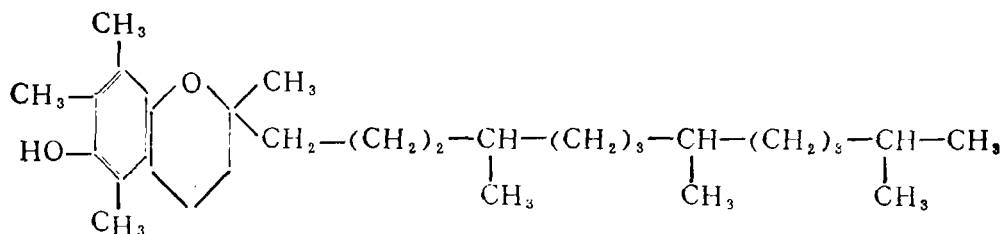


维生素E在皮肤病中的应用

一、化学性质

维生素E是Sure(1923)所命名的,Emerson(1936)分离出来并了解其化学结构而称为生育酚。在自然界中已证明有四种,分



因为它们具有酚类的羟基^①,因而可以形成酯。自由状态的生育酚以及它们的酯类都不溶于水,而溶于脂溶剂中,因此维生素E属于脂溶性维生素。此剂最突出的化学性质是其抗氧化剂的效能,这是因为它在环中C₂处有一个羟基,极易被氧化,所以它们能将氧化作用的链反应切断,来保护比较不易氧化的物质。同时加用抗坏血酸、丙酮酸、磷脂等更增强其抗氧化作用,使脂肪更趋于稳定。

一般一个国际单位的维生素E,其效力相当于1毫克人工合成的消旋 α 生育酚醋酸盐。

二、吸收与排泄

游离的生育酚及其酯类,易由小肠吸收,吸收过程同时需要胆盐,人血清含量(主要存于 α -脂蛋白中)平均是1.0毫克/100毫升,它们存在于一切组织中,以垂体和肾上腺中的浓度为最高,如果摄入量高于每日最低需要量100倍,则肝脏比平时多储存14倍,其它器官则多存3~4倍。大部分维生素E从粪便排出,尿中排出极少。

别称为 α - β - γ - δ -生育酚,其中 α 生育酚出现最普遍,所以它即代表维生素E(Tocopherolum)。一般应用的为 α -生育酚的醋酸酯。具有如下结构:

三、药物作用机理

1. 强抗氧化作用:

维生素E不论在体外或在胃肠道以及动物的组织内,均能发挥其抗氧化的作用,即均能保护维生素A免于氧化破坏,从而增加维生素A的效能,并能增强胡萝卜素转变成维生素A,因而临床上与维生素A同时应用治疗维生素A缺乏引起的皮肤病可有协同作用。

2. 对末梢血管的作用:

岩下健三等^②对维生素E的用量研究中,证明在人体大量应用(每日600毫克),皮肤毛细血管抗力明显增强。神村瑞夫^③局部应用2% α -生育酚涂擦兔耳进行研究,观察到涂擦部位的毛细血管抗力增强,最明显的是对寒冷的防御作用增强,对低温抗力增强,皮肤温度升高使血流循环改善。临床上适于治疗冻疮,下腿溃疡,单纯紫癜以及有血管变化的一系列胶原疾患。有人认为^④,维生素E能维持毛细血管的正常通透性。

3. 保护肌肉的机能:

实验证明缺乏维生素E所表现的最普通

的症状为横纹肌的玻璃样退行性变,但有的动物同时也表现脊髓后索与前索的退变,由此引起四肢行动失调与麻痹现象,所以推论肌肉的退变可能是继发于神经系统的机能障碍。

4. 其它:

岩下健三等在对维生素E的研究中,同时观察到:尿中皮质类固醇及其代谢产物(Chemocorticoid)轻度增加,对尿中17酮固醇,皮脂分泌影响不大,用小剂量(10毫克/公斤)动物试验以及临床实验每日100毫克则未见特殊影响,因此临床治疗需要大量。Fegeler[®]对115例各种皮肤病(寻常痤疮,下腿溃疡等患者)测定空腹维生素E值,平均值比正常人低得很多,每日给予100毫克对血清水平并无影响,开始用量每日600毫克是需要的。服药宜在饭前15分钟,并避免食含有无机铁的食物,以免无机铁与维生素E结合而使其失去活性。

四、对皮肤病的临床应用

1. 血管壁脆弱引起的末梢血管机能障碍性疾患:

冻疮:神村瑞夫单用维生素E治疗冻疮56例,除5例量少之外其余都有显著效果。佐田健四郎[®]用维生素E治疗13例(多形红斑型10例,溃疡型3例)初次量每日390毫克,以后逐渐减量到每日200毫克、100毫克。著效9例、不明2例、无效2例。林敏雄[®]治疗冻疮14例,著效10例、有效1例、无效3例,作者认为以多形红斑型效果为好。神村局部用2% α -生育酚治疗12例冻疮,8例著效。

应用此剂治疗原因不明的多形红斑,其效果与冻疮相似。

神村[®]报导对结节性红斑、硬红斑、单纯紫癜、进行性色素性皮肤病以及四肢发冷的患者都可有效,尤其对肢端紫绀效果更好。

下腿溃疡:包括动脉硬化,闭塞性血管

内膜炎以及X线放射性溃疡都有效,除内服外,可以外用。其方法为以4~6层纱布浸以浓缩的维生素E油敷贴,每3~4小时滴几滴,一般在3~4日后溃疡的创面新鲜,一个月左右即形成瘢痕。

2. 大疱性表皮松解症:

此病为遗传性疾患,过去无特殊疗法。Price(1962)第一次报告应用维生素E内服与外用治疗一例得到改进之后,Wilson[®]首次发表应用维生素E日量达到3,200单位治疗一例此病,表现水疱减少,一般状况改善。其后Ayres与Mihan报告应用维生素E每日60~200单位治疗一例复发性手足大疱性表皮松解症(Weber-Cockayne Syndrome)得到明显的进步。

Sehgal[®]以每日口服醋酸维生素E300~600单位治疗三例本病,在8周内水疱消退,头发与眉毛在12周内长出,治疗过程中无新疹发生。观察4个多月未见复发。Smith[®]以双盲交叉法每日应用维生素E1600单位,治疗两姐妹的较轻的隐性遗传性大疱性表皮松解症,使水疱从每周发生5~6个减到1~2个。作者在讨论中提到,开始应用者是经验性的,Wilson认为此病是由于胶原酶(Collagenase)活性高,而此药可以抑制受累皮损中的胶原酶的活性。

Michaelson等[®]应用此药治疗三例营养不良型大疱性表皮松解症,治疗30天后水疱停止发生,并测定胶原酶的活性,在水疱部位显示活性趋于正常。这些实验结果倾向于支持此病是由于皮肤胶原酶的水平增加引起的。1975年Adams[®]以维生素E每日1200毫克用双盲交叉法对8例营养不良型大疱性表皮松解症患者进行了治疗观察,结果表明维生素E与安慰剂的疗效,并无明显的差异。

3. 结缔组织疾患:

Burgess[®]以大量维生素E治疗红斑狼疮收到显效后,相继有很多报告。Welsh[®]同时应用维生素E与泛酸钙治疗红斑狼疮,

日量为 400~600 毫克, 迅即增到 800~1000 毫克, 泛酸钙开始每日 2 克, 逐日增至 8~12 克, 治疗 17 例慢性盘状红斑狼疮 10~36 个月, 每例都收到 70~100% 的显效, 9 例播散性盘状红斑狼疮治疗 2~36 个月, 每例都收到 75~100% 的显效, 亚急性播散型红斑狼疮 6 例治疗 5~27 个月, 每例都收到 95~100% 的显效, 并未发现副作用。

Ayres 等^⑩ 报告一例肢端动脉痉挛现象, 手指尖溃疡坏死, 组织病理变化符合硬皮病。应用维生素 E 每日 800 毫克同时外用每毫升含该药 50 单位的油剂每日 3 次, 二周内溃疡不疼, 一个月即接近痊愈。作者强调提出单一, 便宜, 无害的维生素 E, 不仅对肢端动脉痉挛现象, 也对硬皮病、皮炎有效。作者认为此药不是营养补充, 而是一个有力的治疗, 它明显地停止了肢端小动脉平滑肌的痉挛。

4. 毛囊角化病 (Darier's 病):

Ayres^⑩ 提到近来实验发现维生素 E 缺乏的动物, 维生素 A 吸收明显减少, 甚至肌肉内注射维生素 A 给缺乏维生素 E 的动物, 其利用率也是低的。口服维生素 E 后则使维生素 A 的利用增加 6 倍, 因此证明维生素 E 与 A 有协同作用, 并可促进维生素 A 的利用, 从而减少治疗所必需的高量维生素 A 所引起的副作用。同时报告一例 13 年病史的毛囊角化病, 开始每日用维生素 A 20 万单位 5 年之久, 病情无进步, 当加用维生素 E (δ -alpha-tocophenyl acetate) 400 单位每日三次, 7 个月后达到 75% 的进步, 11 个月后检查, 虽然经过了热天、潮湿, 也未再发新损害, 背与胸腹部损害明显进步, 此例证明维生素 E 促进了维生素 A 的利用率。神村提到对进行性掌跖角化病是有著效的, 对毛孔苔癣、寻常性鱼鳞病也有一定效果, 局部应用也是有效果的。

5. 带状疱疹的后遗痛:

Ayres 等^⑩ 曾报告他在 4 年中, 以维生

素 E 每日 400~1600 单位治疗 13 例慢性带状疱疹的后遗痛, 其中 11 例有中等至严重的疼痛超过 6 个月, 其中 7 例超过一年, 1 例为 13 年, 一例为 19 年。结果 9 例完全或几乎完全得到控制。但作者提出此剂缓解疼痛的机理尚不清楚。Cochrane^⑩ 用维生素 E 每日 400 单位 2 周, 继增到每日 800 单位 2 周, 最后每日 1600 单位 6 周, 同时有 2 例以每克霜含 50 单位维生素 E 外用, 10 周后一例痛减轻, 一例晚上痉挛明显减轻, 其余无变化。但 Ayres^⑩ 仍认为维生素 E 对带状疱疹的神经后遗痛是有效的, 只是要注意每日 1200~1600 单位的大量是必要的, 并强调避免食含无机铁以及含有高量不饱和脂肪酸的食物, 否则会增加维生素 E 的需要量, 其它如泻剂, 尤其矿物油可干扰维生素 E 的吸收。

6. 其它:

Stout^⑩ 报告一例弹力纤维性假黄瘤, 用此剂治疗得到恢复。Welsh^⑩ 应用维生素 E 小儿每日 0.3 克, 成人 1.25 克, 泛酸衍化物小儿每日 5 克, 成人 10 克, 治疗 9 例环状肉芽肿, 8 例痊愈, 1 例进步, 4 例复发后再治又好。Dainow^⑩ 应用此剂治疗定期在月经前发作的荨麻疹与湿疹有控制作用。Ayres^⑩ 应用维生素 E, 从每日 100 单位递增至每日 400 单位治疗一例角层下脓疱病 4 周后得到显著的效果。此患者经过病理的确诊, 而过去用过砷类药、磺胺吡啶、强的松已治疗 5 年, 疗效不著, 而且出现不少合并症。应用此剂后水疱、脓疱消失, 观察 2 年未再发, 患者继续用维生素 E 维持。

五、副作用

神村在总结中提到口服大剂量可有轻度恶心, 长期服用可使月经血量增多或闭经等现象, 停用后则副作用消失。是否可能还有其它副作用尚待进一步的临床应用报告。

小 结

本文对维生素E的化学性质及药物作用机理、用量等作了介绍,并对此药治疗某些皮肤病的效果作了部分资料复习。很明显,某些临床疗效用现在已研究出的本药的药理作用是可以解释的,但对其它一些少数疾病的疗效尚有待进一步更科学性的报告。大部分的临床报告用的是零星病例观察,其结果是否有片面性尚须临床工作者通过有控制的观察和科学性分析,得出个人的结论。关于此药大剂量无害的说法也须更长期的追查和更全面的检查方能得出结论。在最小有效量范围内应用还是值得强调的。从这份综述资料看,效果较好的是冻疮、多形红斑、大疱性表皮松解症。其它如肢端动脉痉挛、小腿紫绀、硬皮病以及角层下脓疱病等值得进一步观察。

(江苏皮肤病防治研究所 靳培英综述)

主要参考资料

- (1) 涂长晟译:生物化学114页,上海科学技术出版社1962年版
- (2) 岩下健三等:日本皮肤科学会杂志67(7):473,1957
- (3) 神村瑞夫:日本皮肤科学会杂志67(7):473,1957
- (4) 梁之彦编:生理化学700页,上海科学技术出版社1954年版
- (5) Fegeler F et al: Br J Dermatol 67: 419, 1955
- (6) 佐佐田健四郎等:日本皮肤科学会杂志67(4): 280,1957
- (7) 林敏雄:日本皮肤科学会杂志67(6): 430, 1957
- (8) 神村瑞夫:皮肤科临床2(11): 804,1960
- (9) Wilson HD: Can Med Assoc J 90(6): 1315, 1964
- (10) Sehgal VD et al: Arch Dermatol 105: 460, 1972
- (11) Smith EB et al: Arch Dermatol 108: 254, 1973
- (12) Michaëelson JD et al: Arch Dermatol 109: 67,1974
- (13) Burgess JF et al: Arch Dermatol 57: 953, 1948
- (14) Welsh AL: Arch Dermatol 65: 173,1952
- (15) Ayres S Jr et al: Arch Dermatol 104: 570, 1971
- (16) Ayres S Jr et al: Arch Dermatol 106: 909, 1972
- (17) Ayres S Jr et al: Arch Dermatol 108: 855, 1973
- (18) Cochrane T: Arch Dermatol 111: 396,1975
- (19) Ayres S Jr et al: Arch Dermatol 111: 396 1975
- (20) Stout OM: Arch Dermatol 63: 510,1951
- (21) Welsh AL: Br J Dermatol 67: 415,1955
- (22) Dainow I: Br J Dermatol 67: 236, 1955
- (23) Ayres S Jr et al: Arch Dermatol 109,914, 1974
- (24) Adams Rowan H et al: Br J Dermatol 93, Supp 11,10, 1975