

慢性维生素E缺乏是怎样引起这些神经综合症呢?一种假设认为维生素E是一种抗氧化剂,缺少它的保护作用就会导致不饱和脂肪酸中富含的膜磷脂的氧化作用。维生素E和其它内源或外源性过氧化物以及抗氧化剂(如抗坏血酸、 $\text{Cu}^{++}$ 、硒)之间的相互作用可能会影响维生素的防护作用。在任何与脂质

吸收障碍有关以及对不知病因的脊髓小脑综合症的情况下,都应该考虑到维生素E缺乏的可能性。

〔The Lancet《柳叶刀》, Vol.I(8478): 423, 1986(英文)〕

高 申 潘珍如译 张紫洞校

## 药 物 和 叶 酸 盐 代 谢

David G. Lambie (新西兰, 惠灵顿临床医学院)

叶酸盐是机体细胞生长和分裂必需的物质,在DNA、氨基酸以及胺类的代谢中,叶酸起重要作用。通常由于营养不良或妇女怀孕期间能引起叶酸缺乏。但近年来报道许多药物可能引起叶酸缺乏,反之药源性叶酸盐低浓度可导致巨幼细胞性贫血和一些神经症状。本文讨论叶酸盐缺乏的机理及其临床意义。

### 一、体内叶酸盐的吸收和代谢

自然界中叶酸盐由高等植物或微生物合成,富含于酵母、肝和绿色蔬菜中。食物中的叶酸盐主要在十二指肠和空肠吸收。吸收后被二氢叶酸还原酶转变成二氢叶酸或四氢叶酸,然后又经甲基化转变成甲基四氢叶酸。血清中甲基四氢叶酸大约三分之二与蛋白疏松结合,然后被转运到组织中。

体内叶酸盐的生物学活性形式是四氢叶酸,它在氨基酸代谢中参与一碳基团的转运,也与嘌呤和嘧啶的合成有关。

### 二、影响叶酸盐代谢的药物

#### 1. 叶酸拮抗剂:

这是一类化学结构与叶酸相似的化合物,多数可抑制微生物的生长。包括氨甲喋呤、氨喋呤、它们的还原型衍生物以及乙胺嘧啶。通常它们通过抑制二氢叶酸还原酶,阻断四氢叶酸及其衍生物的生成。

(1) 氨喋呤和氨甲喋呤: 这类药物作为叶酸拮抗剂用于白血病以及严重牛皮癣的治疗。它们通过和二氢叶酸还原酶的不可逆结合而抑制之。

(2) 乙胺嘧啶: 曾被用作抗疟药,也抑制二氢叶酸还原酶,可引起巨幼红细胞性贫血。

(3) 三甲氧苄氨嘧啶(TMP): 常与磺胺药合用增强抗菌作用,也是二氢叶酸还原酶抑制剂,已有引起巨幼红细胞性贫血的报道。

(4) 柳氮磺胺吡啶: 能抑制小肠对叶酸盐的吸收,在伴有严重营养不良或胃肠疾病等导致叶酸盐缺乏的因素时,可引起巨幼红细胞性贫血。

#### 2. 抗惊厥药

有人对不伴有低血清维生素 $\text{B}_{12}$ 浓度的巨幼红细胞性贫血患者的研究表明,某些病例与应用抗惊厥药治疗有关,并发现是由于继发性叶酸盐降低而引起。在使用抗惊厥药的非贫血病人中,癫痫病人中大部分出现血清叶酸盐浓度降低27~91%,红细胞中叶酸盐浓度也相应偏低,这与应用苯妥因钠、苯巴比妥或扑痫酮治疗有关,其发生率随病人使用药物的数目而增加。

使用抗惊厥药的病人血清叶酸盐浓度降

低的机理还不明确，可能与抑制肠上皮细胞对单谷氨酸盐吸收有关，也可能由于血清蛋白结合的叶酸盐被抗惊厥药置换而引起。

血清叶酸盐降低可能也与抗惊厥药对肝药物代谢系统的影响有关。长期抗惊厥药治疗的病人，由于叶酸盐代谢增加，血清叶酸盐浓度降低。其它诱导微粒体酶的药物，如吩噻嗪或三环类抗抑郁剂，也可使血中和组织中叶酸盐浓度降低。长期营养不良病人，在接受抗惊厥药或其它酶诱导药物时，更要警惕引起叶酸盐缺乏的危险。

### 3. 口服避孕药

有人报告口服避孕药引起血清和红细胞中叶酸盐浓度降低，N-亚甲基-L-谷氨酸排泄增加（叶酸缺乏的一种特殊表现），但尚未得到进一步验证。应用口服避孕药的妇女由于叶酸盐缺乏而引起巨幼红细胞性贫血，但有些也可能与营养不良或明显的吸收障碍等因素有关。

口服避孕药可能干扰叶酸盐的吸收，这与药物对空肠叶酸结合酶的抑制有关，但还没有在体外实验中证实。有人发现使用口服避孕药的妇女，叶酸盐的血清清除率和尿排泄量都增加，这可能和叶酸盐血清蛋白结合的改变有关。使用口服避孕药的妇女血清叶酸盐浓度降低也可能由于肝药酶的诱导作用。

### 4. 抗结核药

实验表明环丝氨酸影响叶酸盐代谢，使血清叶酸盐浓度降低，其机理不清楚。

### 5. 酒精

饮酒病人中巨幼红细胞性贫血较多见。一项对酒精性肝硬化病人的调查表明，半数以上病人肝和血清中叶酸盐浓度偏低。引起缺乏的机理是多方面的，可能与叶酸盐在小肠的吸收差和肝中的储存减少以及营养不足有关，但酒精也可能直接影响叶酸盐的代谢。

灵长类动物中，甲醇中毒可能与甲酸盐的蓄积有关，应用亚叶酸（folinic acid）可以减轻甲醇中毒的严重性和甲酸盐的蓄积。

## 三、临床意义

由于一些药物可导致体内叶酸盐缺乏，迅速引起巨幼红细胞性贫血，需要给予叶酸盐治疗。因此，在治疗甲氨喋呤等叶酸拮抗剂引起的巨幼红细胞性贫血时，需同时给予亚叶酸。怀孕妇女在接受抗惊厥药治疗时，补充叶酸盐可以防止先天性畸形。某些药物引起的叶酸盐降低，导致一些神经精神症状而血中维生素B<sub>12</sub>浓度正常时，可试用叶酸或亚叶酸治疗，可能在数周内取得疗效。

（参考文献128篇略）

[Drugs《药物》，30：145~155，1985(英文)]

冯友根节译 张紫洞校



## 告作者·译者·读者

1. 本刊为公开发行人物，各栏均欢迎投稿。
2. 凡属科学研究、临床经验等文稿请附单位介绍信或加盖公章。
3. 译文不论全译、节译或文摘均请附寄原文复印件，否则概不采用。
4. 本刊限于人力及经费，概不退稿，请自留底稿。
5. 来稿经半年尚未刊出者可自行处理，或来函查询。
6. 翻译稿件最好事先联系，以免重复。
7. 来稿请用正规稿纸誊写清楚，字体不要潦草，更不要自造简化字。
8. 本刊何时转交邮局发行，届时必再通知。现在是自办发行，有关订约事宜请直接向本刊编辑室联系。1987年已开始征订，请速汇款办理。

本刊编辑室