

Potential Benefits of Methylcobalamin: A Review

Gupta JK* and Qureshi Shaiba Sana

甲鈷胺素的潛在好處

JK G. and Sana QS, Potential Benefits of Methylcobalamin: A Review.
Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics; 2015: 3(3) 1076.

摘要

甲鈷胺素是維生素 B12 的活性形式，有助於合成甲硫胺酸和 S-腺苷甲硫胺酸。它是：髓磷脂完整性，神經元功能，適當的紅血球形成和 DNA 合成所必需的。世界各地的典型素食者中維生素 B12 缺乏症的比例最大，這可以通過補充其類似物甲鈷胺素來緩解。它是對大多數常見疾病（如心血管疾病，糖尿病，貧血，高同型半胱氨酸血症和變性疾病）的有益藥物。甲鈷胺素有助於神經元脂質的合成，軸突神經的再生並具有神經保護活性，可促進神經元以適當的方式發揮功能，從而改善阿茲海默症，帕金森氏症，癡呆症和神經病綜合症。是一種已經允許針對周圍神經病變的療法。

介紹

甲鈷胺素是維生素鈷胺素的有效形式。它在保持健康方面具有關鍵作用。飲食中鈷胺素缺乏會引起許多嚴重的健康問題。最常見的是血液缺乏，抑鬱，易怒和精神病。長期缺乏維生素 B 12 該物質可能導致高半胱氨酸血症，最後導致心血管疾病。在當今世界，醫療保健在我們的個人生活中發揮著重要作用。這合併了改善和挽救地球上數千條生命的巨大責任。自 1950 年以來，儘管健康狀況得到了令人難以置信的改善，但仍有許多挑戰需要解決。每年，有 3,600 萬人死於非傳染性疾病，例如高同型半胱氨酸血症，癌症，慢性肺部疾病，貧血，糖尿病，2005 年，死於心血管疾病的人數約為 1750 萬人[1]。

葉酸和維生素 B 12 是人體無法合成的必需營養素，其缺乏在全世界被認為是健康問題，例如貧血和神經元功能障礙。在老年人和孕婦中更多被觀察到具有維生素 B 12 缺乏症。甲鈷胺素（俗稱甲鈷胺素或甲基 B 12）是維生素 B 12 的類似物，可治療或預防由維生素 B 12 缺乏引起的疾病。它含有甲基烷基鍵，與氰基鈷胺素不同，因為它含有氰化物[2]。它具有八面體鈷（III）中心，是在實驗室中通過在鹼性溶液中用硼氫化鈉還原鈷胺素並隨後添加甲基碘製成的。甲鈷胺素（5 毫克，60 毫克素食錠劑）在線粒體外部的中樞神經系統中活躍，對細胞生長和複製至關重要。有時肝臟無法將鈷胺素轉化為適當的神經元功能

所需的足夠量的甲鈷胺素。通過增強甲基化，它發揮其神經細胞保護作用並加速其生長。氰鈷胺素去除氰化物並用甲基代替它需要大量能量[3]。甲鈷胺素是維生素 B12 當中唯一可以跨越血腦屏障而無需生物轉化的形式。它的甲基會刺激 5-羥色胺的生成，這是一種神經遞物質，負責情緒的增強並保護大腦免受興奮性毒素的傷害。高半胱氨酸水平是腦，血管疾病，中風的風險和引起動脈硬化的主要原因。甲鈷胺可將高半胱氨酸轉化為甲硫胺酸，並減少潛在的損害。它還會形成腺苷鈷胺，另一種維生素 B 12 用於線粒體能量生產。與甲鈷胺素一起，5-甲基四氫葉酸也是消除高半胱氨酸的重要元素。維生素補充劑可減少與壓力有關的高半胱氨酸的形成。甲鈷胺素的舌下吸收已變得非常流行，因為它可以很容易地被吸收並具有更好的生物利用度。它還增加了 SAME (S-腺苷甲硫氨酸) 的可用量，SAME 可作為情緒增強劑並有效替代三環類抗抑鬱藥[4]。

甲鈷胺素的治療用途

甲鈷胺素用於治療糖尿病神經病變，變性疾病和肌萎縮側索硬化症的初步治療。它已被用於治療某些基於營養的疾病，例如癡呆，類風濕關節炎，並通過促進受傷神經的再生來發揮神經元保護作用。它拮抗谷氨酸誘導的神經毒性，並表現出止痛作用。它減輕了糖尿病性神經病，下背痛，神經痛的疼痛行為，並促進了神經傳導。它可以幫助人體利用脂肪和碳水化合物獲取能量。

每天 3 次口服 500 mcg，連續 4 周可改善周圍神經病變，在治療 12 週後可產生非常顯著的效果[5]。還觀察到振動感的改善，較低的運動神經元無力和對疼痛的敏感性。它還可以改善貝爾氏麻痺，睡眠喚醒節奏障礙的視覺功能[6]。

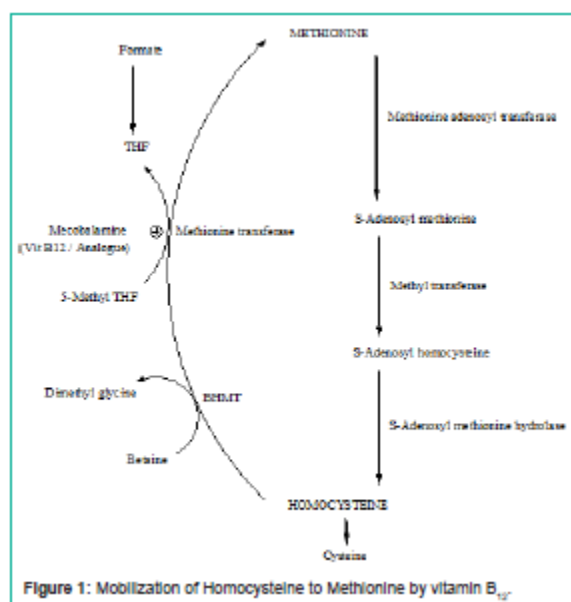


圖 1：通過維生素 B 12 將同型半胱氨酸轉換為甲硫胺酸。

在人體中尿排泄甲鈷胺素的量約為相同劑量的氰鈷胺素的三分之一，這表明可

以在組織中保留的量更大。每天服用 6 毫克，可連續 16 週使精子數量增加 37.5%。當每天以 1,500 微克的劑量服用 4-28 週時，精子濃度為 38%，則 50% 的病例中精子運動力增加[7-11]。長期暴露於甲鈷胺素和 SAME 可預防谷氨酸的神經毒性。它與 SAME 的慢性接觸還抑制了由亞硝酸鈉介導的一氧化二氮介導的神經毒性。它的長期劑量還可以上調基因轉錄，從而調節蛋白質合成。濃度高於 100nm 的甲鈷胺素可促進神經元存活和神經突生長，並通過甲基化循環增加 ERK $\frac{1}{2}$ 和 AKT 活性。連續給予高劑量的甲鈷胺素可導致大鼠坐骨神經損傷中的神經再生和功能恢復。甲鈷胺素（1 mg / kg 肌內）抑制 Gentamycin 的耳毒性作用並改善由於正常張力性青光眼所導致的視野缺損。甲鈷胺素， α 硫辛酸和普瑞巴林的組合可改善睡眠障礙，神經功能和緩解疼痛[12]。

作用機轉

它通過產生一種稱為髓磷脂的化合物而產生作用，該化合物可以覆蓋並保護神經纖維[13]。甲鈷胺素使受損的神經元恢復活力。如果沒有足夠的甲鈷胺素，髓鞘將無法正常形成，這是因為神經纖維受到了損害，人們遭受了不可逆轉的神經損傷。胃中必須存在一個內在因素，以使其適當吸收。缺乏這種因素的人會表現出維生素 B 12 缺乏症，例如惡性貧血（緩慢而隱密的過程可能會導致死亡。惡性貧血實際上意味著“導致死亡”）。甲鈷胺在甲硫胺酸轉移酶中當作輔助因子，該酶通過葉酸循環將氨基酸高半胱氨酸轉化為甲硫胺酸[14-16]。

藥物動力學

甲鈷胺素可以口服，胃腸外和鼻內給藥。甲鈷胺素與內在因子結合併形成複合物，該複合物在迴腸末端吸收。它的半衰期是 6 天。吸收是由非常特殊的受體介導的轉運系統介導的。它與 B 球蛋白載體蛋白 Transcobalamine II 結合後，分佈到人體的每個細胞，並以 300-500 微克的量存儲在肝臟中。它通過膽汁清除。甲鈷胺素鼻噴霧劑的生物利用度為 9%[17-19]。

劑量

為了緩解日常壓力，應每天服用 500 mcg 甲鈷胺素。在神經病的急性病例中，每天可以安全服用 1500 mcg 劑量。與年齡相關的腦衰弱每天需要服用 1 毫克的劑量。甲鈷胺可與相似劑量的葉酸和 pyridoxine 合併使用[20]。在純素食主義者中嚴重發現到維生素 B 12 的缺乏，每天 100 mg 的劑量可在腸道中重新平衡其需求。所有的人類每天至少需要 3 毫克這種藥物用於支持神經的基本作用。藥物應存放在低於 41°F（5°C）的冰箱中，以防潮濕。甲鈷胺素也被深注入肌肉中[21]。

合併/交互作用

緩釋 pregabalin 和甲鈷胺素的固定劑量組合可減輕神經性疼痛。硫辛酸-甲鈷胺

素治療 2-4 週可改善神經傳導速度和神經病變症狀。甲鈷胺素，L-甲基葉酸和 Pyridoxal-5 磷酸鹽的口服組合可改善糖尿病周圍神經病變（DPN）的表皮神經纖維密度（ENFD）。抗生素（penicillin 青黴素，cefalexin 頭孢氨苄，ciprofloxacin 環丙沙星），metformin 二甲雙胍，nitrous oxide 一氧化二氮，colchicines 秋水仙鹼，NSAID（ibuprofen 異丁苯丙酸，para aminosalicylic acid 對氨基水楊酸，sulphasalazine 柳氮磺吡啶）等藥物可通過改變迴腸粘膜的功能來降低其甲鈷胺素吸收，並誘導可逆的甲鈷胺素不良吸收。一些藥物，如硝酸鹽（nitroglycerin 硝酸甘油），fluorouracil 氟尿嘧啶與甲鈷胺素相互作用，其副作用增加[22]。氯黴素拮抗該藥物的造血作用。在懷孕和哺乳期間服用甲鈷胺素是危險的，因為它可以穿越母嬰屏障，也可以從牛奶中排出。Barbiturates 巴比妥酸鹽（phenobarbitol 苯巴比妥醇），primidone 撲米酮，pyrimethamine 乙胺嘧啶，valproic acid 丙戊酸，hydantoins 乙內酰脲，不應與甲鈷胺素一起服用，因為它們的有效性受到抑制。氨基糖苷類，質子泵抑製劑，抗高血糖藥（二甲雙胍），抗驚厥藥會干擾甲鈷胺素的吸收和功能。食用乙醇和甲鈷胺素療法會抵消其作用[13,23-25]。

不良反應

甲鈷胺素劑量很高時，會引起血塊，腹瀉，感覺異常，鼻炎，運動失調，瘙癢和過敏反應。患有紅細胞增多症的人在採取這種療法之前應諮詢醫生[26-29]。該藥物可作為局部軟膏塗在皮膚上，無任何不良反應。有時靜脈內注射這種藥物會導致過敏反應並導致過敏性休克。在某些情況下，用甲鈷胺素治療巨幼細胞性貧血時患者出現了低鉀血症和血小板增多症[30-37]。

結論

甲鈷胺素有助於人體健康血細胞和神經細胞的生長。對於不能吸收維生素 B 12 和/或患有維生素 B 12 缺乏症的人們，它是一種最佳治療方法，也是膳食補充劑。甲鈷胺素的單一療法可改善血漿/血清中同型半胱氨酸的濃度，並改善神經病變症狀[28-37]。與其他維生素 B 複合物聯合治療似乎更有效。因此，甲鈷胺素可被視為有前景的膳食補充劑和具有許多潛在益處的藥物[5,38-41]。

參考文獻:

1. Rusu T, Ekoume I, Malaurie E, Poullain S. Patient safety and risk management. *European journal of hospital pharmacy*. 2015; 22: 1-6.
2. Banerjee R, Ragsdale SW. The many faces of vitamin B12: catalysis by cobalamin-dependent enzymes. *Annu Rev Biochem*. 2003; 72: 209-247.
3. Yamashiki M, Nishimura A, Kosaka Y. Effects of methylcobalamin (vitamin B12) on in vitro cytokine production of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Lab Immunol*. 1992; 37: 173-182.

4. Metz J, Kelly A, Swett VC, Waxman S, Herbert V. Deranged DNA synthesis by bone marrow from vitamin B-12-deficient humans. *Br J Haematol.* 1968; 14: 575-592.
5. Maladkar M, Saggi NJS, Moralwar P, Mhate AA, Zemse D, Bhoraskar A. Evaluation of efficacy and safety of epalrestat and epalrestal in combination with methylcobalamin in patients with diabetic neuropathy in a randomized, comparative trial. *Journal of Diabetes mellitus.* 2013; 3: 20-26.
6. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast.* 2013; 2013: 424651.
7. Kira J, Tobimatsu S, Goto. Vitamin B12 metabolism and massive dose methyl vitamin B12 therapy in Japanese patients with multiple sclerosis. *Intern Med journal.* 1994; 33: 82-86.
8. Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12- underestimated neurological significance. *Nutrients.* 2013; 5: 5031-5045.
9. Gueant JL. Malabsorption of cobalamins in cobalamin and related binding proteins in clinical nutrition. *Ann Intern Med journal.* 1994; 120: 211-215.
10. Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin b(12)-deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 1268-1272.
11. van der Dijs FP, Fokkema MR, Dijck-Brouwer DA, Niessink B, van der Wal TI, Schnog JJ, et al. Optimization of folic acid, vitamin B(12), and vitamin B(6) supplements in pediatric patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2002; 69: 239-246.
12. Poongothal S, Ilavarasan R, Karrunakaran CM. Simultaneous and accurate determination of vitamin B12, B6, B12 and alpha lipoic acid in multivitamin capsules by reverse phase high performance liquid chromatographic method. *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* 2010; 2: 133-139.
13. Brouwer M, Chamulitrat W, Ferruzzi G, Sauls DL, Weinberg JB. Nitric oxide interactions with cobalamins: biochemical and functional consequences. *Blood.* 1996; 88: 1857-1864.
14. Randaccio L, Furlan M, Geremia S, Slouf M, Srnova I, Toffoli D. Similarities and differences between cobalamins and cobaloximes, Accurate structural determination of Methylcobalamin and LiCl and KCL containing cynocobalamins by Synchrotron Radiation. *Inorganic chemistry journal.* 2000; 39: 3403-3413.
15. Lodowski P, Jaworska M, Garabato BD, Kozlowski PM. Mechanism of Co-C bond photolysis in methylcobalamin: influence of axial base. *J Phys Chem A.* 2015; 119: 3913-3928.
16. Ghosh SK, Rawal N, Syed SK, Paik WK, Kim SD. Enzymic methylation of myelin basic protein in myelin. *Biochem J.* 1991; 275: 381-387.

17. Koyama K, Ito A, Yamamoto J, Nishio T, Kajikuri J, Dohi Y, et al. Randomized controlled trial of the effect of short term co-administration of methylcobalamin and folate on serum ADMA concentration in patients receiving long term hemodialysis. *American journal of kidney diseases*. 2010; 55: 1069-1078.
18. Mostafa Youssef, Mamdouh Ghorab, Mostafa Khater, Shadeed Gad. Effect of additives on intranasal preparation of cyanocobalamin. *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2015; 7: 210-217.
19. Ganesan M, Solairaj P, Rajesh SC, Senthikumar T, Thangathirupathi A. A simple spectrophotometric method for the estimation of methylcobalamin in injections. *International journal of pharmacy and pharmaceutical science*. 2012; 4: 559-562.
20. Kaji R, Kodama M, Imamura A, Hashida T, Kohara N, Ishizu M, et al. Effect of ultra high dose of methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Wiley journal*. 1998; 21: 1775-1778.
21. Nava-Ocampo AA, Pastrak A, Cruz T, Koren G. Pharmacokinetics of high doses of cyanocobalamin administered by intravenous injection for 26 weeks in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005; 32: 13-18.
22. Qi Lin, Guo-Sheng Wang, Guangye Ma, Qiaofang Shen. The role of pharmaceutical care in oncology department. *European journal of hospital pharmacy*. 2015; 22: 128-131.
23. Jacqueline C Dominguez, Arlene R Ng, Ludwig F Damian. A prospective, open label, 24 week trial of methylcobalamin in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Journal of diabetes mellitus*. 2012; 2: 4 408-412.
24. Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, Suzuki M, Miyajima K, Fukutake T, et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Internal medicine journal*. 1999; 38: 472-475.
25. Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 1992; 94: 105-111.
26. Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med*. 2009; 60: 39-54.
27. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007; 115: 387-397.
28. Watanabe T, Kaji R, Oka N, Bara W, Kimura J. Ultra high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *Journal of neurological sciences*. 1994; 12: 140-143.
29. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995; 333: 89-94.
30. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al.

- Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2005; 64: 199-207.
31. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a metaanalysis. *Diabet Med*. 2004; 21: 114-121.
32. Yamada N. Treatment of recurrent hypersomnia with methylcobalamin (vitamin B12): a case report. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1995; 49: 305-307.
33. Hashimoto S, Kohsaka M, Morita N, Fukuda N, Honma S, Honma K. Vitamin B12 enhances the phase-response of circadian melatonin rhythm to a single bright light exposure in humans. *Neurosci Lett*. 1996; 220: 129-132.
34. Takahashi K, Okawa M, Matsumoto M, Mishima K, Yamadera H, Sasaki M, et al. Double-blind test on the efficacy of methylcobalamin on sleep-wake rhythm disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 53: 211-213.
35. Devathanan G, Teo WL, Mylvaganam A, Thai AC, Chin JH. Methylcobalamin in chronic neuropathy, a double blind clinical and electrophysiological study. *Clinical trials journal*. 1986; 23: 130-140.
36. He Q, Madsen M, Kilkenney A, Gregory B, Christensen EI, Vorum H, et al. Amnionless function is required for cubilin brush-border expression and intrinsic factor-cobalamin (vitamin B12) absorption in vivo. *Blood*. 2005; 106: 1447-1453.
37. Alonso S Castellanos, Gonzalez Paniagua, Briones Cuesta, Pedros Naudin, Lopez Insua A Hermida Perez. The use of glutamine supplementation in the parenteral nutrition support in a third level hospital. *European journal of hospital pharmacy*. 2013; 19: 217-218.
38. Surajit Bhattacharjee, Chaitali Sarkar, Sudipta Pal. Additive beneficial effects of folic acid and vitamin b12 co-administration on Arsenic – Induced Oxidive Damage In Cardiac Tissue in vitro. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research*. 2013; 6: 64-69.
39. Tiemeier H1, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM . Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 2099-2101.
40. Akramshueb. Pharmacist intervention in the management of Parkinson's disease. *European journal of hospital pharmacy*. 2012; 19: 355-359.
41. Pfohl-Leszkowicz A, Keith G, Dirheimer G. Effect of cobalamin derivatives on in vitro enzymatic DNA methylation: methylcobalamin can act as a methyl donor. *Biochemistry journal*. 1991; 30: 8045-8051.