

維生素 B₁₂

陳冠如 翁孟仕 許瑞芬 林璧鳳 蕭錫延

前言

水溶性維生素 B₁₂，為含鈷化合物，又稱鈷胺素 (cobalamin)。哺乳類細胞中，維生素 B₁₂ 以輔酶角色參與甲硫胺酸合成酶 (methionine synthase) 與甲基丙二醯 CoA 變位酶 (methylmalonyl-Coenzyme A mutase) 兩個代謝酵素生化反應。維生素 B₁₂ 在甲硫胺酸合成酶生化反應與葉酸代謝產生交互作用，兩者具清除細胞同半胱胺酸，避免同半胱胺酸在組織與血清過量累積而影響心血管功能。甲硫胺酸生成過程中，產生甲基提供者硫-腺核苷甲硫胺酸 (S-adenosylmethionine)，間接調控基因的表現。因此，維生素 B₁₂ 是直接影響必需胺基酸的合成以及間接的影響 DNA 的合成。維生素 B₁₂ 在甲基丙二醯 CoA 變位酶所參與的支鏈胺基酸與單鏈脂肪酸代謝中，亦占有重要角色。利用 deoxyadenosylcobalamin 的參與，將甲基丙二醯 CoA 轉變成琥珀醯基 CoA (succinyl-CoA)。缺乏維生素 B₁₂ 導致甲基丙二酸血症 (methylmalonicacidemia)，使得血清中甲基丙二酸濃度 (methylmalonic acid: MMA) 增加。維生素 B₁₂ 缺乏會造成新生血球細胞與神經功能損傷，導致惡性貧血。評估成人維生素 B₁₂ 平均需要量主要考量可以維持正常血液指標 (血色素值、血球容積值、紅血球反應值) 之攝取量；或參考惡性貧血者之血清 B₁₂ 濃度或 B₁₂ 攝取量；或以人體維生素 B₁₂ 汰換代謝率評估維持體存量所需攝取

量；或評估健康個體可以維持正常血清維生素 B₁₂ 值與 MMA 值的飲食攝取量。綜合研究資料，健康成熟個體每日維生素 B₁₂ 平均需要量 (estimated average requirement: EAR) 為 2.0 μg。涵蓋 97–98 % 成人健康族群每日維生素 B₁₂ 之建議攝取量 (recommended dietary allowance: RDA) 為 2.4 μg。評估近國人每日維生素 B₁₂ 的平均攝取量，結果顯示 6–12.9 歲學童、19–50 歲成人與 51 歲以上老人的飲食 B₁₂ 平均攝取量皆已趨近每日飲食參考攝取量。由於缺乏長期使用維生素 B₁₂ 的研究，目前並無明確證據顯示攝取過量維生素 B₁₂ 會產生危險性。因此維生素 B₁₂ 的上限攝取量 (Tolerable Upper Intake Levels: UL)，建議暫不訂定。

營養生化生理功能

一、理化性質

維生素 B₁₂ 為水溶性維生素。化學分類屬含鈷的化合物-鈷胺素 (cobalamin)。維生素 B₁₂ 由四個還原態的 pyrrol 組成一個 corrin 環，由此環狀結構與一個鈷原子鍵結而組成鈷胺素。哺乳類動物的兩個需要維生素 B₁₂ 參與的反應中，維生素 B₁₂ 利用其結構上的鈷原子，來進行酵素輔酶反應。細胞代謝中的鈷原子與不同分子反應會產生各式化合物，包括 methylcobalamin、deoxyadenosylcobalamin、hydroxocobalamin、aquocobalamin 以及 cyanocobalamin 等，這些分子通稱維生素 B₁₂。其中以 methylcobalamin 及 deoxyadenosylcobalamin 在人體的代謝中，是比較重要的。

Cyano-cobalamin 為合成的維生素 B₁₂ 形式，常見添加於膳食補充品或強化食品中。Cyanocobalamin 經過細胞的吸收後，會轉變成具有生物活性的維生素型態⁽¹⁾。

二、營養生化功能

維生素 B₁₂ 影響多元細胞的反應，缺乏時會造成新生血球細胞與神經功能的損傷。哺乳類細胞中維生素 B₁₂ 以輔基的角色參與著甲硫胺酸合成酶 (methionine synthase) 與甲基丙二醯 CoA 變位酶 (methylmalonyl-Coenzyme A mutase) 兩個代謝酵素反應。在甲硫胺酸合成酶方面，藉由甲硫胺酸合成酶產生 methylcobalamine 以及甲基，生成的甲基用以轉化同半胱胺酸 (homocysteine) 成為甲硫胺酸。甲硫胺酸合成酶與葉酸反應生成 5-甲基四氫葉酸 (5-methyltetrahydrofolate) 與 methylcobalamine，與葉酸代謝在此產生交互作用性。甲硫胺酸合成酶提供了兩個重要的生理功能，一是避免同半胱胺酸在組織與血清中累積，降低心血管疾病以及癌症的罹患風險性⁽²⁾。第二項功能則是生成甲硫胺酸，並在生成甲硫胺酸的過程中，產生甲基提供者，硫-腺核苷甲硫胺酸 (S-adenosylmethionine)，為甲基化反應之單碳攜帶者，調控 DNA 甲基化與基因的表現。因此，維生素 B₁₂ 是直接影響必需胺基酸的合成以及間接的影響 DNA 的合成。此外，在甲基丙二醯 CoA 變位酶所參與的支鏈胺基酸與單鏈脂肪酸代謝過程中，維生素 B₁₂ 也占有很重要的角色。利用 deoxyadenosylcobalamine 的參與，將甲基丙二醯 CoA 轉變成琥珀醯基 CoA (succinyl-CoA)。維生素 B₁₂ 缺乏會使得甲基丙二醯 CoA 變位酶活性的喪失，造成甲基丙二酸血症

(methylmalonicacidemia)，使得血清中甲基丙二酸濃度增加⁽¹⁾。

三、生理吸收代謝與排泄

生理吸收代謝

維生素 B₁₂ 的吸收牽涉高度複雜過程，且隨著年紀增加降低吸收效率⁽³⁾。參與維生素 B₁₂ 吸收的器官包括胃、胰臟及小腸。健康成人有將近 50 % 維生素 B₁₂ 的消化與吸收來自於食物。食物維生素 B₁₂ 結合於蛋白質中，經攝食後到達胃部，胃所分泌的胃液與胃蛋白酶作用而將維生素 B₁₂ 釋放出來。釋出維生素 B₁₂ 便與胃黏膜與唾腺所分泌的 R-蛋白 (或稱作 haptocorrins) 結合而被攜帶至小腸。小腸中之 R-蛋白被胰蛋白酶分解將維生素 B₁₂ 釋放，此時維生素 B₁₂ 再與胃壁細胞所分泌的內在因子 (intrinsic factor) 結合。內在因子與維生素 B₁₂ 的複合體被迴腸黏膜細胞的受體辨識後，利用胞飲方式進行吸收。約經過 3 到 4 個小時，維生素 B₁₂ 便進入體血液循環⁽¹⁾。

所有經吸收循環的維生素 B₁₂ 是藉由血漿鍵結蛋白-轉鈷胺 (transcobalamine, TC) 所運送。約 80 % 的血維生素 B₁₂ 是藉由 TCI 所運送，TCII 可將維生素 B₁₂ 運送至各組織中，由 TCII 受體帶入組織細胞內。肝臟可吸收約 50 % 的血維生素 B₁₂，其餘部分則被轉至其他各處組織。因此健康成人肝臟中維生素 B₁₂ 的含量平均約為每克肝具有 1 μg⁽⁴⁾。以此推測，成人平均維生素 B₁₂ 含量在 0.6 至 3.9 mg^(5, 6)，多數數值估計約介於 2 至 3 mg 之間⁽⁷⁾。若個體缺乏內在因子 (例如惡性貧血)，則無法吸收維

生素 B₁₂，若維生素 B₁₂ 隨著膽汁被排泄至糞便則不再進行循環。因此個體缺乏內在因子比素食者或維生素攝取不足者，更容易產生 B₁₂ 缺乏症狀。若無法即時解除維生素 B₁₂ 缺乏情況，則個體容易造成不可回復之神經傷害以及對生命具有威脅之貧血症狀。

排泄

當攝食大量維生素 B₁₂ 時，會發生血液維生素 B₁₂ 的濃度高過 TC 可結合的能力，這時過多的維生素 B₁₂ 就會從尿液中被排出。通常這種情況只有在以注射方式將大量維生素 B₁₂ 打入體內時才會發生。一般而言，人體中攝入過多的維生素 B₁₂ 會排泄於糞便。糞便中維生素 B₁₂ 主要來自於食物中未被吸收部分、膽汁中的維生素 B₁₂、剝落的細胞、腸胃道分泌、結腸內細菌所合成維生素 B₁₂ 以及其他包括了皮膚或是代謝過程中所流失的部分。若人體內維生素 B₁₂ 存量低，則相對於尿液或糞便的排泄量也會降低^(7, 8)。研究指出，無論維生素的存量多少，每天所會排泄的維生素 B₁₂ 為總含量的 0.1–0.2 %^(9, 10)。一般而言，惡性貧血的患者，每天會排泄 0.2 % 的維生素 B₁₂。

維生素 B₁₂ 需要量評估與營養缺乏症

一、維生素 B₁₂ 缺乏症

缺乏維生素 B₁₂ 影響血清學指標：缺乏維生素 B₁₂ 導致惡性貧血 (pernicious anemia)。臨床症狀包括皮膚蒼白、降低活動力、疲勞、呼吸短促、心悸。主要致病機制為缺乏維生素 B₁₂ 干擾 DNA 合成之單碳代謝反應，使骨髓腔紅血球無法分裂熟化，導致紅血球巨球性體積變

化，增加平均血球容積 (mean cell volume: MCV)，即為巨球性貧血。此血液病理病變與葉酸缺乏導致巨球性貧血症相同，而且同時伴隨嗜中性白血球降低症 (neutropenia) 與血小板減少症 (thrombocytopenia)。補充維生素 B₁₂ 可完全消除血液細胞病變。

75–90 % 維生素 B₁₂ 缺乏臨床症患者會出現神經性併發症，25 % B₁₂ 缺乏者甚至只表現神經性併發症。研究指出，B₁₂ 缺乏者之神經併發症與貧血嚴重程度成負相關性，輕微貧血程度伴隨較嚴重之神經併發症^(11,12)。神經性病變包括下肢體端刺痛 (tingling) 與麻痺，特別影響是方位感與行動步式失調。可能會影響智能性變化包括漸失注意力與記憶力，情緒改變與癡呆症。維生素 B₁₂ 缺乏者神經性併發症漸次進展且差異性高。維生素 B₁₂ 缺乏階段晚期之神經性併發症常無法以補充維生素 B₁₂ 來復原。由於神經病變也受到其他因素影響，因此並不用以考慮維生素 B₁₂ 需要量的評量指標。維生素 B₁₂ 缺乏症也與腸道併發症相關，包括舌痛，食慾差，脹氣與便秘。可能與胃功能失調相關。

二、生化/功能性指標

血清學測量值包括血紅素、血比容、紅血球數目、平均血球體積 (mean cell volume)、網狀紅血球數目 (reticulocyte number) 均可用以反應足夠維生素 B₁₂ 營養狀態之評估指標。由於紅血球汰換週期為 120 天，平均血球體積值較無法即時反應維生素 B₁₂ 營養狀態的改變。網狀紅血球數目為較有用血液生化反應指標，投予維

生素 B₁₂ 後 48 小時內網狀紅血球數目可因應增加，並於 5–8 天內達恆定值。

血清或血漿 B₁₂ 濃度均能反應 B₁₂ 攝取量與體內存量。成人血 B₁₂ 濃度的低限值範圍為 120–180 pmol/L (170–250 pg/mL)，但可能因分析方法的不同會產生差異性。在維生素 B₁₂ 缺乏進展過程，由於體內 B₁₂ 存量釋出會暫時維持血 B₁₂ 濃度於低限值範圍以上。因此，血 B₁₂ 濃度未必能夠完全反應維生素 B₁₂ 真正的營養狀況。高於低限值範圍的血 B₁₂ 濃度並不一定代表適當營養狀況。低於切點值則可能反應長期低 B₁₂ 攝取量或不正常之吸收代謝作用⁽¹³⁾。

血清 vitamin B₁₂ 濃度低於 250 pmol/L 為 IOM 界定低 B₁₂ 濃度的分界點(cut out point)。涵蓋可能 vitamin B₁₂ 缺乏的族群，反應長期 B₁₂ 代謝異常或長期 B₁₂ 攝取不足。血清 vitamin B₁₂ 濃度低於 151 pmol/L 的分界點，則為可能反應真正 vitamin B₁₂ 缺乏。學者報導 78 % 具血清 vitamin B₁₂ 濃度低於 < 140 pmol/L 出現組織 vitamin B₁₂ 缺乏情形。而 vitamin B₁₂ 濃度介於 140–258 pmol/L 者則無此現象。學者建議血清 MMA 濃度 (methylmalonic acid: MMA) 與同半胱胺酸濃度為診斷 B₁₂ 缺乏之靈敏指標^(14,15)。

甲基丙二醯酸值 (Methylmalonic acid: MMA): 人體血清 MMA 範圍值為 73–271 nmol/L⁽¹⁶⁾。當 B₁₂ 供應量降低時，血清 MMA 值會因應增高。其他因素如腎衰竭或血液量減少也會使血清 MMA 濃度升高⁽¹⁷⁾。不過，中度腎功能失調者之血清 MMA 值變化主要仍針對因應維

生素 B₁₂ 的營養狀態⁽¹⁸⁾。老年人常有升高的血清 MMA 值，可能其維生素 B₁₂ 攝取量不足或吸收不良⁽¹⁹⁾。肌肉注射能夠降低老年人血清 MMA 值⁽¹⁶⁾。因 B₁₂ 缺乏具神經性併發症者，血清 MMA 值亦會增加⁽²⁰⁾。由於血清 MMA 濃度升高代表 B₁₂ 缺乏的生化代謝改變，專一性高，常被使用評估維生素 B₁₂ 營養生化狀態。但限於維生素 B₁₂ 攝取量與血清 MMA 濃度相關性之數據不足，血清 MMA 濃度尚無法單獨用以評估維生素 B₁₂ 平均需要量。

血漿 transcobalamin II (TCII) 為維生素 B₁₂ 之結合蛋白，可與細胞接受器作用，主導細胞吸收 B₁₂。TCII 與維生素 B₁₂ 結合成複合體 (TCII-B₁₂ complex)，稱之 holoTCII，佔血漿 B₁₂ 的 10–20 % 分佈比例，能夠反應 B₁₂ 營養與代謝情形，為維生素 B₁₂ 營養狀態的良好指標。但分析方法複雜，尚無法作為常規性臨床檢測。

營養素參考攝取量

(一) 評估嬰兒 (0–12 個月) 足夠攝取量 (adequate intake: AI)

嬰兒每日 B₁₂ 足夠攝取量 (adequate intake: AI) 主要根據觀察哺餵母乳嬰兒每日平均 B₁₂ 攝取量。觀察分析 9 位以母乳哺餵嬰兒的巴西母親，營養狀態良好且未服用補充劑，產後 2 個月泌乳平均含 B₁₂ 含量為 0.42 µg/L，在 3 個月降低為 0.34 µg/L⁽²¹⁾。分析 13 位未服用補充劑美國母親其產後 2 個月的泌乳，平均含 B₁₂ 含量為 0.31µg/L⁽²²⁾。缺乏 B₁₂ 個體將由尿液排出甲基丙二醯酸

(MMA) 代謝物，為缺乏 B₁₂ 的生化指標。純素食 (禁食動物性食物) 哺乳婦，哺餵 2–14 個月 (平均 7.3 個月) 之嬰兒增加尿液 MMA 排出量⁽²²⁾。推算產後 6 個月，純素食哺乳婦之嬰兒由母乳獲得 B₁₂ 平均每日 0.24 μg，此攝取量無法維持嬰兒 B₁₂ 營養代謝平衡性。純素食母親若已顯示 B₁₂ 臨床症狀，其泌乳 B₁₂ 含量大幅降低 (0.085 μg/L)，以此哺餵嬰兒至 9 個月時，嬰兒每日總 B₁₂ 攝取量為 0.07 μg，無法滿足嬰兒 B₁₂ 營養預防缺乏之需要量⁽²³⁾。由於飲食限制性，素食哺乳婦泌乳 B₁₂ 含量低，故考慮以母乳 B₁₂ 含量 0.42 μg/L 為反映嬰兒每日可由母乳獲得之 B₁₂ 足夠量。以產後 6 個月泌乳平均量每日 0.78 升計算出 0–6 個月嬰兒可由母乳獲得 B₁₂ 含量為 0.33 μg/day (0.42 μg × 0.78)，以整數計算為 0.4 μg，即為 0–6 個月嬰兒每日 B₁₂ 足夠攝取量。以 6 個月嬰兒參考體重 (6 公斤) 換算嬰兒每公斤體重 B₁₂ 需要量為 0.06 μg/kg，則 7–12 個月嬰兒根據其參考體重計算出 B₁₂ 足夠攝取量為 0.48–0.54 μg (涵蓋女嬰與男嬰)。以整數計算為 0.6 μg。

(二) 評估幼童、孩童與青少年 (1–18 歲) B₁₂ 平均需要量 (EAR) 與建議攝取量 (RDA)

此些時期缺乏直接研究證據以參考制定 B₁₂ 平均需要量 (EAR)，因此由成人 EAR 數值外插法公式求得幼童、孩童與青少年的 EAR 數值。EAR 數值乘上 2 個標準差值 (standard deviation : SD) 以涵蓋 97–98 % 族群的需要量，即為 B₁₂ 建議攝取量 (Recommended dietary allowance: RDA)。由於族群平均需要量的標準差

值資料有限，便以 10 % 之 coefficient of variation (CV) 代為計算。各年齡層幼童、兒童與青少年 B₁₂ 平均需要量 (EAR) 與建議攝取量 (RDA) 計算如表一。

(三) 評估成人 B₁₂ 平均需要量 (EAR) 與建議攝取量 (RDA)

單一生化指標不足以評估成人平均需要量 (EAR)，B₁₂ 平均需要量主要考量可以維持正常血液指標 (血色素值、血球容積值 MCV、紅血球反應值) 之攝取量；或參考惡性貧血者之血清 B₁₂ 濃度或攝取量；或以人體 B₁₂ 汰換代謝率評估維持體存量所需攝取量；或評估健康個體可以維持正常血清 B₁₂ 值與 MMA 值的飲食攝取量。

表一、各年齡層幼童兒童與青少年 B₁₂ 平均需要量 (EAR) 與建議攝取量 (RDA)

	Reference Weight: RW (kg)	RW/adult RW _{adult}	(RW/ RW _{adult}) ^{0.75}	1+growth factor	F factor*	EAR = EAR _{adult} (2.0) × F	RDA = EAR × 1.2
1-3 歲	13	0.203	0.302	1.3	0.393	0.78	0.9
4-6 歲	男 20	男 0.312	男 0.417	男 1.15	男 0.480	男 0.96=1.0	1.2
	女 19	女 0.365	女 0.469	女 1.15	女 0.539	女 1.07=1.0	
7-9 歲	男 28	男 0.437	男 0.537	男 1.15	男 0.618	男 1.237	1.5
	女 27	女 0.51	女 0.60	女 1.15	女 0.69	女 1.38=1.3	
男性							
10-12 歲	38	0.593	0.676	1.15	0.777	1.555 = 1.6	2.0
13-15 歲	55	0.859	0.892	1.15	1.026	2.052=2.0	2.4
16-18 歲	62	0.968	0.976	1.15	1.122	2.245=2.0	2.4
19 歲	64	1	1	1	1	2.0	2.4
女性							
10-12 歲	39	0.75	0.806	1.15	0.926	1.852=1.8	2.2
13-15 歲	49	0.942	0.956	1.0	0.956	1.912=2.0	2.4
16-18 歲	51	0.980	0.984	1.0	0.984	1.968=2.0	2.4
19 歲	52	1	1	1	1	1	2.4

*F factor: $(RW_{\text{designated age}}/RW_{\text{adult}})^{0.75} \times (1 + \text{growth factor})$

表二、幼童、孩童與青少年維生素 B₁₂ 之建議量

µg/day	B ₁₂ 平均 需要量 (EAR)	B ₁₂ 建議 攝取量 (RDA)
1-3 歲	0.7	0.9
4-6 歲	1.0	1.2
7-9 歲	1.3	1.5
10-12 歲 (男孩)	1.6	2.0
13-15 歲 (男孩)	2.0	2.4
16-18 歲 (男孩)	2.0	2.4
10-12 歲 (女孩)	1.8	2.2
13-15 歲 (女孩)	2.0	2.4
16-18 歲 (女孩)	2.0	2.4

以研究惡性貧血病患為研究對象，評估投予 B₁₂ 其血液指標反應。發現每日肌肉注射 0.8–1.0 µg 之 B₁₂ 量能夠維持 50 % 受試者血液 B₁₂ 量與其代謝物正常濃度，注射 1.7 µg 之 B₁₂ 量可使所有受試者血液指標回復正常^(24, 25)。惡性貧血病患每日平均需要 1.5 µg 之 B₁₂ 量以維持血液正常指標與血液 B₁₂ 量，但因病患約有 0.5 µg B₁₂ 量隨膽汁流失不再被吸收。調整此膽汁流失量，健康個體每日 B₁₂ 平均需要量約為 1.0 µg。以 50 % 估算食物 B₁₂ 之生物利用率 (約 50 % 吸收率)，則估算每日 B₁₂ 平均需要量 (EAR) 為 2.0 µg⁽²⁶⁾。個體 B₁₂ 儲存代謝量研究指出，每日 B₁₂ 流失 0.1–0.2 % 總量⁽²⁷⁾。個體含 1000–3000 µg B₁₂ 儲存量時，每日 B₁₂ 流失量約為 1–3 µg (以 0.1 % 計算)。以 50 % 估算食物 B₁₂ 吸收率，每日需要 2–6 µg 攝取量以補償流失量。綜合研究資料，採用 2.0 µg 為健康個體每日 B₁₂ 平均需要量 (EAR)。由於未有充分證據顯示男性與女性 B₁₂ 平均需要量具差異性，故不分性別考

慮。將成人男性或女性之平均需要量乘上 2 個 10 % CV 值調整為涵蓋 97–98 % 族群之需要量。

表三、成人維生素 B₁₂ 之建議量

成人 B ₁₂ 建議攝取量	
19–30 歲	EAR (2.0 µg/day) × (1 + 2 × CV) = 2.4 µg/day
31–50 歲	EAR (2.0 µg/day) × (1 + 2 × CV) = 2.4 µg/day

(四) 評估老年人 B₁₂ 平均需要量 (EAR) 與建議攝取量 (RDA)

據估計約有 10–30 % 老人 (> 51 歲) 具萎縮性胃炎降低胃酸分泌可能影響食物 B₁₂ 的生物利用性⁽²⁸⁾。然而並無足夠資料顯示老人食物 B₁₂ 生物利用性的差異。因此，51 歲以上老人每日 B₁₂ 平均需要量仍採用成人 B₁₂ 平均需要量數值。將老人平均需要量乘上 2 個 10 % CV 值調整為涵蓋 97–98 % 族群之需要量。

表四、老人維生素 B₁₂ 之建議量

老人建議攝取量 (RDA)	
51–70 歲	EAR (2.0 µg/day) × (1 + 2 × CV) = 2.4 µg/day
> 70 歲	EAR (2.0 µg/day) × (1 + 2 × CV) = 2.4 µg/day

(五) 評估孕婦 B₁₂ 平均需要量 (EAR) 與建議攝取量 (RDA)

懷孕期間孕婦 B₁₂ 平均吸收率增加⁽²⁹⁾。懷孕第一期孕婦血清 B₁₂ 濃度顯著下降⁽³⁰⁾，部份由於血液擴增，部份由胎兒吸收。胎兒平均每日 B₁₂ 蓄積 0.1–0.2 µg⁽³¹⁾，故建議孕婦 B₁₂ 平均需要量由成人平均需要量增加 0.2 µg。孕期間並不會影響孕婦之 B₁₂ 需要量。將孕婦平均需要量乘

上 2 個 10 % CV 值調整為涵蓋 97-98 % 族群之需要量。

$$\text{孕婦建議攝取量 (RDA)} : \text{EAR} (2.2 \mu\text{g}/\text{day}) \times (1 + 2 \times \text{CV}) \\ = 2.6 \mu\text{g}/\text{day}$$

(六) 評估哺乳婦 B₁₂ 平均需要量 (EAR) 與建議攝取量 (RDA)

根據研究營養狀態良好且未服用補充劑的哺乳婦，產後 2 個月泌乳平均含 B₁₂ 含量為 0.42 μg/L⁽²¹⁾。以產後 6 個月泌乳平均量每日 0.78 公升計算出 0-6 個月嬰兒可由母乳獲得 B₁₂ 含量為 0.33 μg/day (0.42 μg × 0.78)。故建議孕婦 B₁₂ 平均需要量由成人平均需要量增加 0.4 μg (2.0 + 0.4 = 2.4 μg)。將孕婦平均需要量乘上 2 個 10 % CV 值調整為涵蓋 97-98 % 族群之需要量。

$$\text{哺乳婦建議攝取量 (RDA)} : \text{EAR} (2.4\mu\text{g}/\text{day}) \times (1 + 2 \times \text{CV}) \\ = 2.8 \mu\text{g}/\text{day}$$

國人維生素 B₁₂ 營養狀態與慢性疾病風險相關性

一、主要食物來源與國人攝取量

自然界中只有微生物具有合成維生素 B₁₂ 的能力。動物性食品是食物中維生素 B₁₂ 的主要食物來源，其中以肝臟、肉類等含量較豐富，乳品類亦含有少量。一般植物性食品不含有維生素 B₁₂，在美國的維生素 B₁₂ 食物來源尚包含強化的早餐穀類製品，對素食者而言是良好的高利用率維生素 B₁₂ 食物來源，且美國 2005 Dietary Guidelines

亦建議應增加早餐穀類製品的攝取⁽³²⁻³⁵⁾。然而國內對進口早餐穀類製品攝取並未普遍，麵粉並未添加維生素 B₁₂，所以國人維生素 B₁₂ 食物來源與美國應略有不同。為探討國人維生素 B₁₂ 的主要食物來源，以 NAHSIT 2005–2008 的二十四小時回憶法所收集的各種食物攝取量，配合許瑞芬教授實驗室整理完成的維生素 B₁₂ 營養成分資料庫，探討國人維生素 B₁₂ 食物來源，結果顯示台灣 19 歲以上成人飲食中的維生素 B₁₂ 來源，主要是魚及水產類 (49.1%)，其次是家畜類 (19.8%)、與奶蛋豆類 (19.1%)。

美國 NHANES III 以及 1994–1996 Continuing Survey of Food Intakes 的研究顯示兒童與成人的維生素 B₁₂ 攝取量已達建議量^(32,36)。1999–2000 NHANES 的研究指出美國群眾每日維生素 B₁₂ 攝取中位數約為 3.4 μg⁽³⁷⁾。為探討國人維生素 B₁₂ 的攝取狀況，以國內近年來進行的營養調查之二十四小時回憶法所收集的各種食物攝取量，估算近年來國人每日維生素 B₁₂ 的平均攝取量，結果顯示 6–12.9 歲男生約為 7.9–8.5 μg/d；女生約為 6.6–7.5 μg/d。19–50 歲約為 6.8 μg/d；51–70 歲約為 5.7 μg/d；71 歲以上老人約為 4.7 μg/d。另外，Elderly NAHSIT 1999 的分析結果顯示 65 歲以上老人的維生素 B₁₂ 攝取量，約為 5.2–6.8 μg/d。顯示 6–12.9 歲學童、19–50 歲成人與 51 歲以上老人的飲食 B₁₂ 攝取量皆已趨近每日飲食參考攝取量 (Dietary Reference Intakes; DRI) (unpublished data)。

進一步以此次新制訂的維生素 B₁₂ 平均需要量 (Estimated Average Requirement; EAR) 作為國人飲食維生

素 B₁₂ 攝取狀況的評估指標。若維生素 B₁₂ 攝取量低於 EAR 定義為飲食維生素 B₁₂ 攝取不足，結果顯示 6–12.9 歲男女性學童的維生素 B₁₂ 攝取狀況最佳，維生素 B₁₂ 攝取不足率約 0–3.3%，尤其是 6–6.9 歲男性學童，並無維生素 B₁₂ 攝取不足現象。其餘各年齡層仍有近 1/3 的維生素 B₁₂ 攝取不足現象，尤其是最近的 NAHSIT 2005–2008 調查顯示 51–70 歲老人、以及 71 歲以上老人的維生素 B₁₂ 攝取不足率高達 40% 以上，應加以注意。維生素 B₁₂ 攝取不足率需要配合血液學指標共同評估國人維生素 B₁₂ 營養狀態 (unpublished data)。目前國民營養調查尚缺乏國人部份年齡層維生素 B₁₂ 生化檢測值，是未來需研究的重點。

二、慢性疾病風險相關性

維生素 B₁₂ 營養與心血管疾病 (Cardiovascular disease)

血液中的同半胱胺酸，是目前一個備受爭議的心血管疾病危險因子，而葉酸與維生素 B₁₂ 被認為可以經由降低同半胱胺酸濃度，達到減少心血管疾病發生的風險^(38,39)。然而目前的研究結果，仍無法確認葉酸與維生素 B₁₂ 在缺血性中風上所扮演的角色，且其與缺血性中風的相關性是否經由降低同半胱胺酸濃度而達成，仍備受爭議⁽⁴⁰⁻⁴²⁾。American Heart Association 綜合研究的結論認為目前尚缺乏足夠的證據支持葉酸與維生素 B₁₂ 在降低心血管疾病上所扮演的角色⁽⁴³⁾。分析 Elderly NAHSIT 1999 的國人調查資料顯示，維生素 B₁₂ 營養不足 (血中濃度 < 258 pg/mL) 與老人高同半胱胺酸血症的危險性有關⁽⁴⁴⁾。以竹

東朴子地區心臟血管疾病 40 歲以上中老年人進行的長期追蹤研究顯示，血漿中的維生素 B₁₂ 濃度或維生素 B₁₂ 的攝取量較低並不會造成缺血型中風的危險性增加。然而，當血漿中葉酸、B₆ 與 B₁₂ 濃度皆低時，缺血型中風的危險性大幅度增加⁽⁴⁵⁾。針對台灣族群為研究對象的結果顯示維生素 B₁₂ 在缺血性中風上所扮演的角色，仍有待確認。

素食者之維生素 B₁₂ 營養與高同半胱胺酸血症 (Hyperhomocysteinemia)

素食飲食特色是富含蔬果、黃豆製品與核果類，但是缺乏動物性食品。由於動物性食品是維生素 B₁₂ 的主要食物來源，故素食者的維生素 B₁₂ 濃度低於雜食者，反而不利於同半胱胺酸生化代謝途徑的進行，與同半胱胺酸濃度的上升有關^(46,47)。因此，Mezzano 等人曾指出南美洲智利素食者之血中同半胱胺酸濃度，確實較非素食者高⁽⁴⁶⁾。而國內相關研究亦顯示素食組的血漿同半胱胺酸濃度高於非素食組⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾。黃等人的結果也指出素食者之維生素 B₁₂ 攝取量與血漿維生素 B₁₂ 濃度低於非素食者，與血漿同半胱胺酸濃度上升有關⁽⁴⁹⁾。洪等人的研究更指出血漿葉酸及維生素 B₁₂ 濃度，可以作為素食組血漿同半胱胺酸濃度的預測指標⁽⁴⁸⁾。以上國內研究顯示台灣素食的族群之血中維生素 B₁₂ 濃度較低，與血漿同半胱胺酸濃度上升有關，是值得重視的問題。

維生素 B₁₂ 營養與心智功能 (Dementia and cognitive function)

雖然有研究指出維生素 B₁₂ 缺乏與心智功能下降有關⁽⁵¹⁾，但是亦有研究顯示維生素 B₁₂ 缺乏對心智功能下降的影響並非是獨立性。研究指出在智能正常者，當血清 vitamin B₁₂ 濃度低於 250 pmol/L 與葉酸濃度低於 12 nmol/L 時，其發展阿滋海默症之相對風險增加 7.0 (95% CI 1.6 to 31.6)⁽⁵²⁾。採用隨機、雙盲研究，將 195 位 70 歲以上中度失智老人分為每天補充 1,000 µg 維生素 B₁₂ 組，1,000 µg 維生素 B₁₂ 與 400 µg 葉酸組，以及服用安慰劑組 24 週，結果顯示補充維生素 B₁₂ 與葉酸組的同半胱氨酸濃度下降大約 36%，然而補充維生素 B₁₂ 組，或是補充維生素 B₁₂ 與葉酸組的心智功能並未改善⁽⁵³⁾。Alzheimer's Disease Cooperative Study 研究，針對輕至中度的 Alzheimer's disease 患者，每天補充 1 mg 維生素 B₁₂、5 mg 葉酸、以及 25 mg 維生素 B₆ 共 18 週，並無法延緩心智功能的退化⁽⁵⁴⁾。另外一些研究顯示每天補充 2 mg 葉酸以及 1 mg 維生素 B₁₂ 持續 12 週後，亦得到相似的結果⁽⁵⁵⁾。至目前為止，尚無足夠的臨床證據可以證實單獨補充維生素 B₁₂ 或混合補充維生素 B₆ 或葉酸的補充，能有效的改善心智功能或失智^(56, 57)。

老人族群為維生素 B₁₂ 缺乏之敏感族群，其缺乏盛行率約為 20 %⁽⁵⁸⁾。主要缺乏原因為食物中 B₁₂ 吸收不良。傳統 B₁₂ 缺乏症為惡性貧血伴隨神經病變。近年來許多研究相繼指出維生素 B₁₂ 營養狀態與神經退化性疾病的風險具相關性。美國報導收案 3718 位居家老人 (> 65

歲)，追蹤 9 年 (1993–2002) 的前瞻性研究，發現平均年齡 80 歲老人若有服用含 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ of vitamin B₁₂ 補充劑，比較攝取 DRI 2.4 $\mu\text{g}/\text{d}$ of vitamin B₁₂ 之長者，其智能退化率顯著降低 25 %⁽⁵⁹⁾。綜合 77 個以上的橫斷面研究 (cross-sectional studies) 涵蓋 34,000 以上受試者，報導低血液 B₁₂ 濃度 (或高同半胱胺酸濃度) 與癡呆普遍率及智能退化具顯著相關性⁽⁶⁰⁻⁶⁵⁾。少數學者並沒有觀察到其顯著相關性^(66,67)。33 個縱貫式研究 (longitudinal studies) 以及數個隨機介入研究或多項未控制的世代研究，涵蓋 12,000 以上受試者，探討維生素 B₁₂ 介入對人類認知功能的影響或 B₁₂ 營養 (或高同半胱胺酸濃度) 與癡呆及智能退化的相關性。所得結果相當不一致^(52, 68)。在多個維生素 B₁₂ 介入的認知評估研究中，劑量、介入途徑 (維生素 B₁₂)、年齡和認知功能評估有很大的差異性。儘管維生素 B₁₂ 的補充對於降低同半胱胺酸有潛在益處，於癡呆和未癡呆病患中，補充劑的使用對於認知功能的實際貢獻仍待議論。目前國內尚缺乏維生素 B₁₂ 營養與心智功能的相關研究，故應以國人為研究對象進行大型的臨床試驗，以了解補充維生素 B₁₂ 對心智功能障礙與失智症的改善，是否有直接的功效。

B₁₂ 營養狀態與胎兒神經管缺陷 (Neural Tube Defects: NTDs) 之風險

孕婦之 B₁₂ 營養狀態與胎兒神經管缺陷 (Neural Tube Defects: NTDs) 之風險也日漸受到學界的關注。自美國實施食品葉酸強化政策後，流行病學研究資料已經顯示降低了 35 %–78 % 之神經管缺陷盛行率⁽⁶⁹⁻⁷³⁾。由於並非

所有 NTDs 都是藉由葉酸來預防，即使再增加葉酸強化量程度，未必能繼續減少神經管缺陷盛行率⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾。因此推測有其他可修正的神經管缺陷之危險作用因子。母親肥胖已經被鑑定為一個可修正的神經管缺陷危險因子^(77,78)。鑑於 B₁₂ 和葉酸之間的代謝相關和 B₁₂ 的狀態對於決定血漿同半胱氨酸的重要性，維生素 B₁₂ 的營養狀態可能是另一個可修正的神經管缺陷危險因子^(79,80)。

早期研究 (1980 年代) 已報導母親血清 B₁₂ 濃度低與胎兒無腦畸形之間的連結⁽⁸¹⁾。羊水中低 VitB₁₂ 或較低的 B₁₂ 結合能力也在受 NTD 影響的懷孕中被指出⁽⁸²⁻⁸⁴⁾。多個近期研究發現在受 NTD 影響的懷孕期間和孕後，母親 B₁₂ 狀態 (測量血清 B₁₂ 總量或 holotranscobalamin) 具差異性^(85,86)。其中，兩個報導有顯著相關性的大型研究，於美國強化葉酸和加拿大的強化葉酸後發現血清 B₁₂ 濃度或 B₁₂ 結合蛋白 holotranscobalamin 濃度，在於 20 百分位以下者與 75 百分位以上者，存在三倍胎兒神經管缺陷風險性的差異⁽⁸⁵⁾。Molloy AM 等人 (2009) 以高神經管缺陷盛行率、未強化葉酸的人口族群，研究低 B₁₂ 狀態影響神經管缺陷的危險性。由 3 個獨立的 nested 病例-對照組中以平均懷孕 15 週的愛爾蘭婦女在缺乏維生素補充劑或食物強化下，評估懷孕血液樣本中 VitB₁₂ 濃度的狀態。發現孩子的母親在血液 Vit B₁₂ 顯著降低的狀態下，孩子受神經管缺陷影響。四分位中最低的血液 B₁₂ 濃度與最高的相比較，受神經管缺陷影響的小孩的母親有高於 2-3 倍的調整 odds ratios 的風險性。懷孕者血中 B₁₂ 濃度 < 250 ng/L 與最高的危險相關。因此

建議，母親維生素 B₁₂ 於缺乏或不適當狀態下，與顯著增加神經管缺陷的危險相關。懷孕前的婦女其維生素 B₁₂ 濃度應維持於 >300 ng/L (221 pmol/L)⁽⁸⁷⁾。

Pfeiffer CM 等人 (2005) 比較兩次全國健康和營養檢查調查報告 NHANESIII (1988–1994) (葉酸強化食品政策實施前後及 NHANES (1999–2000) 中大於 3 歲以上的 7300 受試者，在葉酸強化食品政策實施前後，其血液 B 族維生素營養狀態的變遷，發現於老人族群中 3 % 具邊緣性 vitamin B₁₂ 濃度 (<148 pmol/L) 與 7 % 具升高的血漿 MMA 濃度 (< 370 nmol/L) 。78 % 美國族群具有正常血同半胱胺酸濃度 (<9 umol/L) 。同時此報告發現 20–39 歲的女性平均血清 B₁₂ >400 ng/L (300 pmol/L) ，但對於懷孕女性 B₁₂ 濃度 <300 ng/L 普遍性的資料卻相對不足⁽⁸⁸⁾。有些研究建議添加 B₁₂ 來強化穀類可能是有效的，並且為可接受的方法以降低往後 NTD 的盛行率。但需要更多的研究以評估強化 B₁₂ 的安全性並且達到具保護性的有效值。

過量危害與毒性

一、過量危害與毒性

由於缺乏長期使用維生素 B₁₂ 的研究，所以目前並無明確的證據證明攝取過量維生素 B₁₂ 會產生哪些危險。因此維生素 B₁₂ 的 UL 值，建議暫不訂定。根據許多文獻指出，攝取過量維生素 B₁₂ 在本質上並不會有造成疾病的風險。此外，研究指出攝取高量維生素 B₁₂ 與疾病的風險並沒有直接的相關性。而有研究指出，維生素 B₁₂ 與葉酸

一樣，具有預防癌症與促進癌細胞生長的報導。原因在於維生素 B₁₂ 可如葉酸作用一般，可經由代謝過程提供胸腺嘧啶核苷的生合成以供 DNA 進行修復，以及生成硫-腺核苷甲硫胺酸以利 DNA 進行甲基化⁽⁸⁹⁾。但當個體內已產生腫瘤細胞時，維生素 B₁₂ 的補充，可能會促進腫瘤細胞的快速生長⁽⁹⁰⁾。原因可能是維生素 B₁₂ 參與著基因的甲基化作用，造成致癌基因的大量表現或是抑癌基因被關閉。然而在維生素 B₁₂ 與癌症的相關性必須經過更多研究才能夠下最後的定論。

參考文獻

1. Stover PJ. Vitamin B₁₂ and older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:24-7.
2. Kerr MA, Livingstone B, Bates CJ, Bradbury I, Scott JM, Ward M, Pentieva K, Mansoor MA, McNulty H. Folate, related B vitamins, and homocysteine in childhood and adolescence: potential implications for disease risk in later life. *Pediatrics*. 2009;123:627-35.
3. Hoey L, Strain JJ, McNulty H. Studies of biomarker responses to intervention with vitamin B₁₂: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1981S-96S.
4. Stahlberg KG, Radner S, Norden A. Liver B₁₂ in subjects with and without vitamin B₁₂ deficiency. A quantitative and qualitative study. *Scand J Haematol*. 1967;4:312-30.
5. Adams JF, Boddy K, Douglas AS. Interrelation of serum vitamin B₁₂, total body vitamin B₁₂, peripheral blood morphology and the nature of erythropoiesis. *Br J Haematol*. 1972;23:297-305.
6. Grasbeck T, Nyberg W, Reizenstein P. Biliary and fecal vitamin B₁₂ excretion in man. An isotope study. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1958;97:780-4.

7. Adams JF, Tankel HI, MacEwan F. Estimation of the total body vitamin B₁₂ in the live subject. *Clin Sci.* 1970;39:107-13.
8. Reizenstein P. Excretion of non-labeled vitamin B₁₂ in man. *Acta Med Scand.* 1959;165:313-20.
9. Amin S, Spinks T, Ranicar A, Short MD, Hoffbrand AV. Long-term clearance of [57Co]cyanocobalamin in vegans and pernicious anaemia. *Clin Sci.* 1980;58:101-103.
10. Boddy K, Adams JF. The long-term relationship between serum vitamin B₁₂ and total body vitamin B₁₂. *Am J Clin Nutr.* 1972;25:395-400.
11. Healton EB, Savage DG, Vrust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore).* 1991;70:229-45.
12. Savage D, Gangaidzo I, Lindenbaum J, Kiire C, Mukiibi JM, Moyo A, Gwanzura C, Mudenge B, Bennie A, Sitima J. Vitamin B₁₂ deficiency is the primary caused of megaloblastic anemia in Zimbabwe. *Br J Haematol.* 1994;86:844-50.
13. Beck WS. Neuropsychiatric consequences of cobalamin deficiency. *Adv Intern Med.* 1991;36:33-56.
14. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. The plasma homocysteine concentration is better than that of serum methylmalonic acid as a marker for sociopsychological performance in a psychogeriatric population. *Clin Chem.* 2000;46:691-6.
15. Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:1290-7.
16. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, Lindenbaum J, Stabler SP. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:1197-1204.
17. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in

- the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest.* 1988;81:466-74.
18. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:2-11.
 19. Joosten E, Lesaffre E, Riezler R. Are different reference intervals for methylmalonic acid and total homocysteine necessary in elderly people? *Eur J Haematol.* 1996;57:222-6.
 20. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, Allen RH. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.* 1988;318:1720-8.
 21. Trugo NM, Sardinha F. Cobalamin and Cobalamin-binding capacity in human milk. *Nutr Res.* 1994;14:22-33.
 22. Specker BL, Black A, Allen L, Morrow F. Vitamin B₁₂: low milk concentrations are related to low serum concentrations in vegetarian women and to methylmalonic aciduria in their infants. *Am J Clin Nutr.* 1990;52:1073-6.
 23. Kuhne T, Bubl R, Baumgartner R. Maternal vegan diet causing a serious infantile neurological disorder due to vitamin B₁₂ deficiency. *Eur J Pediatr.* 1991;150:205-8.
 24. Bastrup-Madsen P, Helleberg-Rasmussen I, Norregaard S, Halver B, Hansen T. Long term therapy of pernicious anaemia with the depot cobalamin preparation Betolvex. *Scand J Haematol.* 1983;31:57-62.
 25. Lindenbaum J., Savage DG, Stabler Sp, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: 2. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol.* 1990;34:99-107.

26. Darby WJ, Bridgforth EB, Le Brocqy J, Clark SL, De Oliviera JD, Kevany J, McGanity WJ, Perez C. Vitamin B₁₂ requirement of adjult man. *Am J Med.* 1958; 25:726-32.
27. Amin S, Spinks T, Ranicar A, Short MD, Hoffbrand AV. Long-term clearance of [57Co]cyanocobalamin in vegans and pernicious anaemia. *Clin Sci.* 1980;58:101-3.
28. Hurwitz A, Brady DA, Schaal SE, Samloff IM, Dedon J, Ruhl CE. Gastric acidity in older adults. *J Am Med Assoc.* 1997;278:659-62.
29. Hellegers A, Okuda K, Nesbitt RE Jr, Smith DW, Chow BF. Vitamin B₁₂ absorption in pregnancy and in the new born. *Am J Clin Nutr.* 1957;5:327-31.
30. Fernandes-Costa F, Metz J. Levesl of transcobalamins I, II, and III during preganancy and in cord blood. *Am J Clin nutr.* 1982;35:87-94.
31. Loría A, Vaz-Pinto A, Arroyo P, Ramírez-Mateos C, Sánchez-Medal L. Nutritional anemia. VI. Fetal hepatic storage of metabolites in the second half of pregnancy. *J Pediatr.* 1977;91:569-73.
32. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
33. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2009. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 22. Nutrient Data Laboratory Home Page, <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>
34. Subar AF, Krebs-Smith SM, Cook A, Kahle LL. Dietary sources of nutrients among US adults, 1989 to 1991. *J Am Diet Assoc.* 1998;98:537-47.
35. Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, Jacques P, Dallal G, Wilson WF, et al. Plasma vitamin B₁₂ concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring

- Study. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71:514-22.
36. Bialostosky K, Wright JD, Kennedy-Stephenson J, McDowell M, Johnson CL. Dietary intake of macronutrients, micronutrients and other dietary constituents: United States 1988-94. *Vital Health Stat* 11. 2002;245:1-158.
 37. Ervin RB, Wright JD, Wang CY, Kennedy-Stephenson J. Dietary intake of selected vitamins for the United States population: 1999-2000. *Adv Data.* 2004;339:1-4.
 38. Bronstrup A, Hages M, Prinz-Langenohl R, Pietrzik K. Effects of folic acid and combinations of folic acid and vitamin B₁₂ on plasma homocysteine concentrations in healthy, young women. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:1104-10.
 39. McKay DL, Perrone G, Rasmussen H, Dallal G, Blumberg JB. Multivitamin/mineral supplementation improves plasma B-vitamin status and homocysteine concentration in healthy older adults consuming a folate-fortified diet. *J Nutr.* 2000;130:3090-6.
 40. Ebbing M, Bleie Ø, Ueland PM, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Vollset SE, Refsum H, Pedersen EK, Nygård O. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:795-804.
 41. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291:565-75.
 42. McKay DL, Perrone G, Rasmussen H, Dallal G, Blumberg JB. Multivitamin/mineral supplementation improves plasma B-vitamin status and homocysteine concentration in healthy older adults consuming a

- folate-fortified diet. *J Nutr.* 2000; 130:3090-6.
43. American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation.* 2006;114:82-96.
 44. 陳冠如 (2006) 台灣地區老年人葉酸營養狀況與慢性疾病之相關性探討。台灣大學微生物與生化學研究所博士論文。
 45. 翁履珍 (2004) 血將同半胱胺酸及其代謝相關營養素：維生素 B₆, B₁₂, 葉酸之攝食與營養生化狀況對缺血型中風發生之預測性。台灣大學微生物與生化學研究所 碩士論文。
 46. Mezzano D, Munoz X, Martinez C, Cuevas A, Panes O, Aranda E, Guasch V, Strobel P, Munoz B, Rodriguze S, Pereira J, Leighton F. Vegetarians and cardiovascular risk factors: hemostasis, inflammatory markers and plasma homocysteine. *Thromb Haemost.* 1999;81:913-7.
 47. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B₁₂ status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:131-6.
 48. Hung CJ, Huang PC, Lu SC, Li YH, Huang HB, Lin BF, Chang SJ, Chou HF. Plasma homocysteine levels in Taiwanese vegetarians are higher than those of omnivores. *J Nutr.* 2002;132:152-8.
 49. Huang YC, Chang SJ, Chiu YT, Chang HH, Cheng CH. The status of plasma homocysteine and related B-vitamins in healthy young vegetarians and nonvegetarians. *Eur J Nut.* 2003;42:84-90.
 50. 陳冠如，蕭寧馨，潘文涵，駱菲莉，林璧鳳。素食飲

- 食型態對台灣老人維生素 B 營養狀況與血漿同半胱胺酸濃度的影響。台灣營養學會雜誌。2006;31:117-26。
51. Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, Molloy A, Evans JG. Low vitamin B₁₂ status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1384-91.
 52. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B₁₂ and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001;56:1188-94.
 53. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Ueland PM, Schneede J, Blom HJ, Hoefnagels WH, van Staveren WA. Effect of oral vitamin B₁₂ with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B₁₂ deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:361-70.
 54. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, Bottiglieri T, Jin S, Stokes KT, Thomas RG, Thal LJ; Alzheimer Disease Cooperative Study. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:1774-83.
 55. Vital Trial Collaborative Group. Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia. *J Intern Med.* 2003;254:67-75.
 56. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg IH. Vitamin B₆, B₁₂, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007;167:21-30.
 57. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B₁₂ for cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD004326.
 58. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F,

- Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004;171:251-9.
59. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA, Schneider JA. Dietary folate and vitamin B₁₂ intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol*. 2005;62:641-5.
 60. Clarke R. B-vitamins and prevention of dementia. *Proc Nutr Soc*. 2008;67:75-81.
 61. Malaguarnera M, Ferri R, Bella R, Alagona G, Carnemolla A, Pennisi G. Homocysteine, vitamin B₁₂ and folate in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:1032-5.
 62. Koşeoğlu E, Karaman Y. Relations between homocysteine: folate and vitamin B₁₂ in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Biochem*. 2007;40:859-63.
 63. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, Lucca U. Homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ in mild cognitive impairment, Alzheimer disease and vascular dementia. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:114-22.
 64. Feng L, Ng TP, Chuah L, Niti M, Kua EH. Homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ and cognitive performance in older Chinese adults: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1506-12.
 65. Miller JW, Green R, Ramos MI, Allen LH, Mungas DM, Jagust WJ, Haan MN. Homocysteine and cognitive function in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:441-7.
 66. Ariođul S, Cankurtaran M, Daglı N, Khalil M, Yavuz B. Vitamin B₁₂, folate, homocysteine and dementia: are they really related? *Arch Gerontol Geriatr*. 2005;40:139-46.
 67. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Vettori C, Grossi G, Bargossi AM, Caldarera M, Franceschi C, Facchini A,

- Mariani E, Cavalli G. Elevated plasma homocysteine levels in centenarians are not associated with cognitive impairment. *Mech Ageing Dev.* 2000;121:251-61.
68. van Dyck CH, Lyness JM, Rohrbaugh RM, Siegal AP. Cognitive and psychiatric effects of vitamin B₁₂ replacement in dementia with low serum B₁₂ levels: a nursing home study. *Int Psychogeriatr.* 2009;21:138-47.
69. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet.* 2002;360:2047-8.
70. Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ.* 2002;167:241-5.
71. Liu S, West R, Randell E, Longerich L, O'connor KS, Scott H, Crowley M, Lam A, Prabhakaran V, McCourt C. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2004;4:20.
72. López-Camelo JS, Orioli IM, da Graça Dutra M, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME, Canessa A, Wettig E, Fontannaz AM, Mellado C, Castilla EE. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A.* 2005;135:120-5.
73. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity 1995–2002. *Pediatrics.* 2005;116:580-6.
74. Brent RL, Oakley GP Jr, Mattison DR. The unnecessary epidemic of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Pediatrics.* 2000;106:825-7.
75. Brent RL, Oakley GP Jr. The Food and Drug Administration must require the addition of more folic acid in “enriched” flour and other grains. *Pediatrics.* 2005;116:753-5.

76. Brent RL, Oakley GP Jr. Triumph and/or tragedy: the present Food and Drug Administration program of enriching grains with folic acid. *Pediatrics*. 2006;117:930-2.
77. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA*. 1996;275:1089-92.
78. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*. 2003;111:1152-8.
79. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet*. 1995;345:149-51.
80. Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Trijbels FJ, Eskes TK. Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism. *N Engl J Med*. 1991;324:199-200.
81. Schorah CJ, Smithells RW, Scott J. Vitamin B₁₂ and anencephaly. *Lancet*. 1980;1:880.
82. Gardiki-Kouidou P, Seller MJ. Amniotic fluid folate, vitamin B₁₂ and transcobalamins in neural tube defects. *Clin Genet*. 1988;33:441-8.
83. Economides DL, Ferguson J, Mackenzie IZ, Darley J, Ware II, Holmes-Siedle M. Folate and vitamin B₁₂ concentrations in maternal and fetal blood, and amniotic fluid in second trimester pregnancies complicated by neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99:23-5.
84. Steen MT, Boddie AM, Fisher AJ. Neural-tube defects are associated with low concentrations of cobalamin (vitamin B₁₂) in amniotic fluid. *Prenat Diagn*. 1998;18:545-55.
85. Ray JG, Thompson MD, Vermeulen MJ, Meier C, Wyatt PR, Wong PY, Summers AM, Farrell SA, Cole DE. Metabolic syndrome features and risk of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007;7:21.
86. Gaber KR, Farag MK, Soliman SE, El-Bassyouni HT,

- El-Kamah G. Maternal vitamin B₁₂ and the risk of fetal neural tube defects in Egyptian patients. *Clin Lab.* 2007;53:69-75.
87. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Maternal vitamin B₁₂ status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification. *Pediatrics.* 2009;123:917-23.
88. Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:442-50.
89. Green R. Is it time for vitamin B₁₂ fortification? What are the questions? *Am J Clin Nutr.* 2009;89: 712S-6S.
90. Baz R, Alemany CA, Green R, Hussein MA. Prevalence of Vitamin B₁₂ deficiency in patients with plasma cell dyscrasias: a retrospective review. *Cancer* 2004; 101:790-5.