

# 葉酸 你夠了嗎

「葉酸，這個對於生命的開端有如此強烈影響的物質，似乎也守護著我們生命的尾端。」—大衛·斯諾登博士。

■ 高增婷、傅子芳

你看過〈CSI 犯罪現場：邁阿密〉這部影集嗎？不知道你還記不記得有一集描述警方在被害女子的房中找到了一個裝葉酸藥丸的藥罐，於是艾瑞克告訴何瑞修：「這女孩可能懷孕了！」

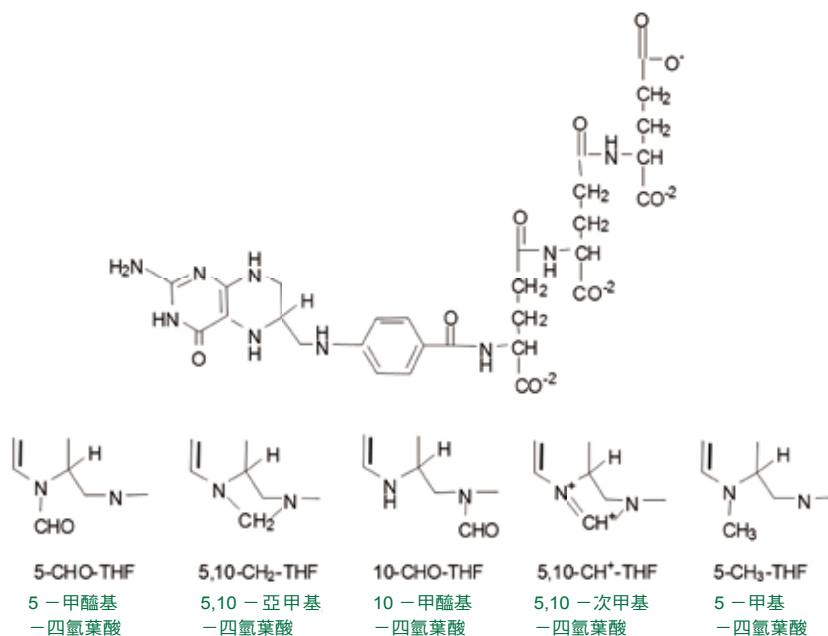
看到這裡，你會不會好奇，艾瑞克怎麼知道這女孩懷孕了？

## 葉酸是甚麼

**葉酸的發現與研究** 葉酸就是所謂的水溶性維生素 B9，是 Lucy Wills 於 1930 年代在酵母菌中發現的一種可預防及治療貧血的物質。一直到 10 年後，這個物質才由 Henry K. Mitchell 以及他的同事在菠菜葉中純化出來，並取名為「葉酸」（folic acid，folium 是拉丁文「葉子」的意思）。1943 年，Bob Stokstad 純化出葉酸結晶並證實了葉酸的化學結構。

接著一群以 Yellapragada Subbarao 為首被稱為「葉酸男孩」的科學家，在 1945 年以化學合成的方式製出黃色的葉酸結晶，這項研究也造就了第一個抗葉酸藥物「甲氨喋呤」的合成。從此，葉酸吸引了許多科學家的興趣，並展開很多相關的研究，包括葉酸的生理功能，以及它在臨床疾病的發生和預防上所扮演的角色。

在 1960 年初，首次證實葉酸缺乏與「新生兒神經管發育缺損症」的發生有密切關聯。新生兒神經管發育缺損症是一種影響胎兒腦部及中樞神經發育的病症，它的發生率（新生兒約 1/200 ~ 2/200）和死亡率（75 ~ 90%）都很高。也因此，美國食品藥物檢驗局於 1998 年開始要求在一般民生食品（主要是麵粉和牛奶）中添加葉酸，新生兒神經管發育缺損症的發生率因而降低了三分之一以上。



葉酸是由一個還原態的蝶啶環、一個氨基苯甲酸，和聚麩胺酸鏈所組成。天然的葉酸多是還原態，在細胞中的葉酸具有由 3 到 8 個麩胺酸所形成的聚麩胺酸鏈。

**葉酸的功能與結構** 葉酸的化學名稱是蝶酸麩胺酸，由一個還原態的蝶啶環、一個氨基苯甲酸，以及聚麩胺酸鏈所組成。天然的葉酸多是還原態，就是在蝶啶環上的雙鍵都已被還原，因此又稱為四氫葉酸，以別於人工合成的氧化態葉酸。在細胞中的葉酸具有由 3 到 8 個麩胺酸所形成的聚麩胺酸鏈，這聚麩胺酸鏈不但可以把葉酸留在細胞內，也增加葉酸對葉酸酵素或葉酸結合蛋白的親和力約 100 至 1,000 倍，大幅提高葉酸的活性和使用效率。

**提供單碳單元以合成生物大分子** 葉酸參與許多重要生物分子的合成和代謝。在細胞中，葉酸主要參與所謂的「單碳循環」，並擔任單碳單元攜帶者的角色。葉酸可以承擔這項任務的原因，主要是因為



新生兒神經管發育缺損症的特徵是腦組織或脊髓與外界環境相通，造成暴露的神經組織病變以及腦組織或脊神經嚴重破壞與損傷。依其病灶位置與嚴重程度的不同可分為兩大類：無腦畸形（包括顛脊柱裂）與脊柱裂（腦脊膜膨出、脊髓凸出和腦膨出）。（圖片來源：<http://www.geneticcounseling.eu/genetics3.html>；<http://radiology.uchc.edu/eAtlas/CNS/441.htm>；<http://neuropathology-web.org/chapter11/chapter11bNTD.html>）

包括人類的所有動物都無法在體內合成葉酸，而需要從食物中攝取。

在葉酸蝶啶環第五和 / 或第十個氮上會接上一個不同氧化態的單碳單元，而形成各種不同的葉酸衍生物。

一般而言，我們所稱的葉酸是泛指所有這些葉酸的衍生物。藉由參與細胞內許多不同的代謝反應，這些葉酸衍生物可以提供蝶啶環上的單碳單元做為合成各種生物大分子的原料，包括嘌呤、嘧啶、胺基酸、神經傳導物質等。因此，所有細胞都需要葉酸，尤其是快速生長的組織，如胎兒、癌細胞等，更需要大量的葉酸以提供染色體複製與細胞分裂所需的材料。這也是為什麼懷孕媽媽需要補充葉酸，或利用抗葉酸藥物以治療微生物感染和癌症。

除了以上提到的核酸、胺基酸等分子外，腺苷甲硫氨酸（S-adenosylmethionine, SAM）的生合成也需要葉酸的參與。SAM帶有一個活化的甲基，可以做為甲基化反應中所需要的甲基來源，這也是細胞內主要參與甲基轉移反應的輔酶。

SAM 是藉由腺苷甲硫氨酸合成酶，把 5- 甲基四氫葉酸上的甲基轉給同半胱胺酸而生成的。因此，葉酸缺乏會導致 SAM 的不足，而影響細胞內甲基化的潛能及效率，進而影響許多需要由甲基化來調控活性的生物分子的功能，包括蛋白質分子、脂肪和基因等的活性。因此，葉酸在表觀基因（epigenetics）的研究中也扮演一個很重要的角色。

**葉酸具抗氧化力** 葉酸的抗氧化功能在最近幾年才經證實，並逐漸受到重視。葉酸具有很強的抗氧化活性，尤其是四氫葉酸和 5- 甲基四氫葉酸所具有的抗氧化力，和維生素 C 比起來毫不遜色。主要是因為

葉酸結構中的還原態蝶啶環能做為電子提供者以穩定自由基，因而減少了氧化壓力，達到抗氧化的功效。因此，還原態的葉酸比氧化態葉酸有更強的抗氧化能力，而氧化態葉酸的抗氧化功效，應是指被轉化為還原態後所具有的活性。

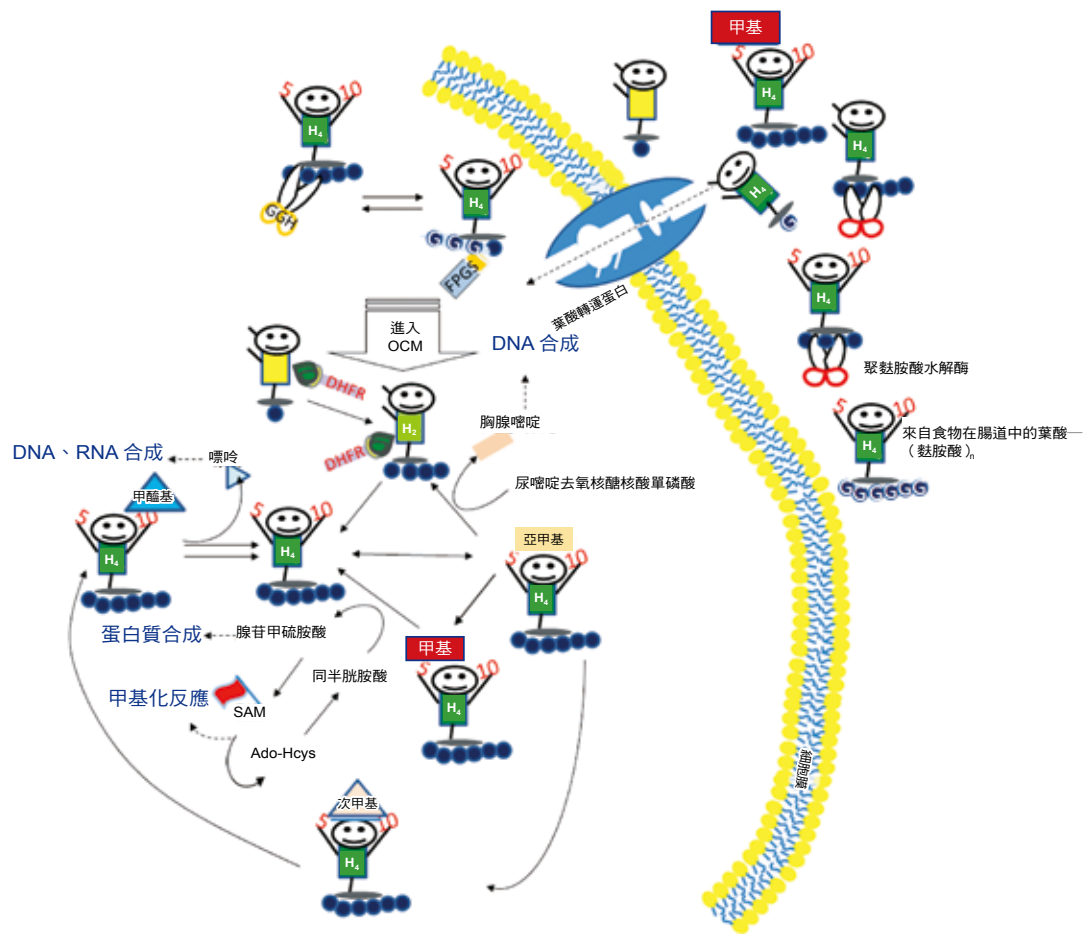
## 葉酸怎麼來

包括人類的所有動物都無法在體內合成葉酸，而需要從食物中攝取。根據行政院衛生署於 2011 年所公布的「國人膳食營養素參考攝取量修訂第七版」的建議，每日葉酸的攝取量，13 歲以上是 400 微克，懷孕期間增加為 600 微克，哺乳期間則是 500 微克。

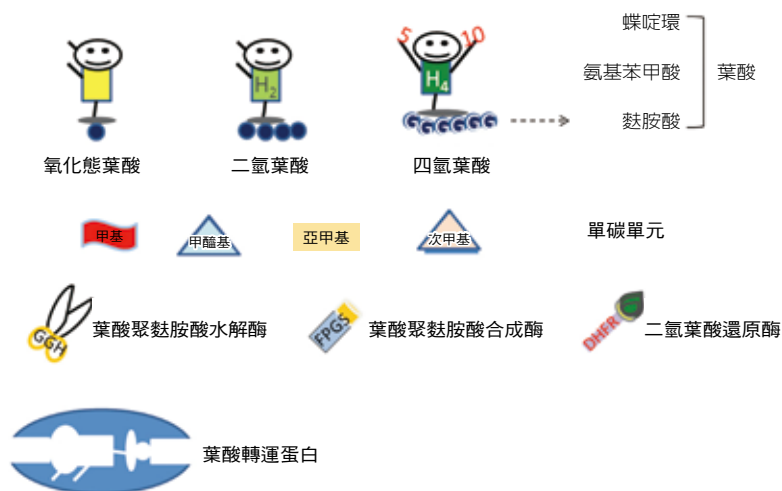
葉酸富含在一般的水果蔬菜中，尤其是綠色蔬菜及五穀類，水果如柳橙、橘子等柑橘類的含量也頗高。動物性來源則主要是動物內臟，如肝臟。然而葉酸很不穩定，很容易在烹煮過程中被破壞。因此，雖然葉酸富含在各種食物中，葉酸缺乏仍是臨床上最常見的營養缺乏症之一。這也是為什麼某些特定的族群，如孕婦、嬰幼兒、老年人及具有某些遺傳性葉酸代謝蛋白缺損的人，需要適量補充葉酸製劑。

只有具單羧胺酸的葉酸才能進出細胞膜。食物中的天然葉酸多具有聚羧胺酸鏈，因此無法直接吸收而進入細胞。它們必須在腸道中經由葉酸聚羧胺酸水解酶的作用，轉變為僅具有單羧胺酸的葉酸後才能進入細胞。一般而言，單羧胺酸葉酸主要是藉由位在細胞膜上的葉酸轉運蛋白進入細胞。

目前已知的葉酸轉運蛋白有 3 種：葉酸接受體、還原葉酸攜帶蛋白、質子耦合



葉酸小子圖例說明：



在細胞中，葉酸參與「單碳循環」，並提供蝶啶環上的單碳單元以合成氮鹼基、腺苷甲硫氨酸、胺基酸，以及神經傳導物質等生物大分子。



大部分因飲食攝取不足所造成的葉酸缺乏相關病症，通常在調整葉酸攝取量並予以適度地補充後就可改善。

葉酸傳遞蛋白。這3種葉酸傳輸蛋白對葉酸的親和力和在各組織細胞中的分布表現各有不同，研究顯示質子耦合葉酸傳遞蛋白可能是腸道中負責葉酸吸收的主要轉運蛋白。

單氫胺酸葉酸在進入細胞後會轉變為聚氫胺酸葉酸。聚氫胺酸葉酸有較高的生物活性，也有利於葉酸分子滯留在細胞內。因此，單氫胺酸葉酸進入細胞後，會經由葉酸聚氫胺酸合成酶的作用，在單氫胺酸上以 $\gamma$ -鍵結的方式再加上2至7個氫胺酸，而變為聚氫胺酸葉酸。相反地，若是細胞內的葉酸要被送出，必須先經由葉酸聚氫胺酸水解酶的作用轉變為單氫胺酸葉酸後才能被送出細胞。

### 葉酸太少會如何

在臨床上，葉酸缺乏最明顯也最早了解的症狀就是巨型紅血球型貧血。這是因為葉酸缺乏，使得細胞增殖時所需的DNA合成原料不足，導致細胞周期遲滯，且無法順利分裂而形成所謂的巨紅血球症。同時，在血液學檢查中常發現嗜中性白血球會呈現不正常的高度細胞核分節的形態。

另外，高同半胱胺酸血症則是因葉酸缺乏，致使細胞無法有效地代謝同半胱胺酸，而造成同半胱胺酸堆積在細胞內並大量釋放到血液中。這現象若發生在神經細胞中，不僅會造成神經傳導物質的合成與代謝異常，過量的同半胱胺酸也會產生細胞毒性而傷害神經系統的功能。近年來，

部分研究指出這很可能是憂鬱症與葉酸缺乏有關的原因。

在最近一項由美國明尼蘇達大學大衛·斯諾登(David Snowdon)博士所主持所謂「修女研究」(Nun Study)的大規模研究中發現，血液中的葉酸濃度低及同半胱胺酸濃度過高與大腦萎縮和阿茲海默氏症的發生有很明顯的正相關。引述斯諾登博士的評論：「葉酸，這個對於生命的開端有如此強烈影響的物質，似乎也守護著我們生命的尾端。」這真是美好而令人讚嘆的生命現象！

此外，前面提及的高同半胱胺酸血症，也是心血管疾病的獨立危險指標之一。釋放到血液中的大量同半胱胺酸會對血管內皮細胞造成氧化性傷害，而影響血管壁的完整性。因此，葉酸缺乏也是造成心血管疾病發生的潛在性危險因子之一。所幸大部分因飲食攝取不足所造成的葉酸缺乏相關病症，通常在調整葉酸攝取量並予以適度地補充後就可改善。

**葉酸缺乏與先天性疾病** 如同在本文開始提到的，發育中的胎兒在進行細胞分裂與細胞分化時，需要大量的葉酸。神經管是胎兒最早發育的組織，大約在受孕後1個月就大致完成。然而這時很多懷孕媽媽可能都還不知道自己懷孕了。值得一提的是，在最近一連串相關的研究中發現一個很奧妙也很感人的現象，那就是懷孕母親體內的葉酸會自動優先提供給胎兒使用。儘管如此，因葉酸缺乏而造成的胎兒發育

天然的葉酸較不穩定，過度烹煮或過熱的水果常常導致食材中的葉酸大量流失。

缺損還是很常見。這也是有些歐美國家會強制在穀類製品與牛奶中加入葉酸，即前面提到的「葉酸強化」政策的緣由，甚至鼓勵適婚年齡的女性就開始補充葉酸。

許多大規模的臨床研究發現，懷孕婦女增加葉酸的攝取，的確可以明顯降低新生兒神經管發育缺損症的發生率。然而必須強調的是，除了神經系統外，葉酸缺乏也會影響眼睛、心臟和骨骼的發育，端看葉酸不足是發生在哪一個胚胎器官發育時期，以至於造成不同程度的先天性疾病甚至死亡。葉酸對於胎兒發育的重要性實在不可輕忽。

**葉酸與癌症** 葉酸充足與否和癌症的發生與惡性程度息息相關，但它們的相關機轉仍有待更多的研究。目前已知葉酸缺乏會增加某些組織器官發生腫瘤的風險，如子宮頸癌、肺癌、乳癌、腦瘤、大腸癌等。

葉酸所扮演的角色在大腸癌的研究中較為清楚，主要與葉酸缺乏所導致的基因庫不穩定性增加以及基因低甲基化相關。前者造成細胞基因突變的累積及染色體斷裂，後者則是使致癌基因和抑癌基因表現量改變，造成細胞癌變或更為惡性。

然而在前列腺癌中，這種葉酸缺乏促進腫瘤發展的關係卻反轉過來，葉酸缺乏的狀態能抑制前列腺癌細胞的增生，讓癌病變停留在早期比較不惡性的階段，增加了病人的治療存活率。因此葉酸含量對癌症的影響，目前尚無一致性的結果，可能需視癌症的種類與病程而定。

## 葉酸會過多嗎

若只從天然食物中攝取葉酸，應不會有這項疑慮。然而許多人常大量攝取各式各樣的健康食品及營養補充劑，包括含有葉酸的維他命藥丸。這些額外添加的高劑量葉酸都是氧化態的單羧胺酸葉酸，很容易吸收但不利於細胞直接使用，必須先經二氫葉酸還原酶轉化為還原態葉酸。但是這酵素催化的效率緩慢，因此來不及還原的葉酸就會以未代謝的氧化態葉酸出現在血液循環中。

近年來，這種因氧化態葉酸過多所造成的影響越來越受到重視。除了上述過多的葉酸可能與增加某些癌症發生及惡化的風險有關之外，也可能影響自然殺手細胞的毒殺活性，而降低它們對腫瘤細胞的破壞能力。另外，葉酸過多可能會減低因維生素 B12 缺乏所造成病症的檢出率，如中樞神經系統功能缺失及惡性貧血。

## 怎樣攝取最合適

套句廣告詞「天然\尚好」！沒錯，天然的蔬果是攝取葉酸的最佳來源。均衡地攝取各色各樣蔬果，不僅可以得到最天然具生物活性的葉酸，還可以有豐富的纖維素幫助腸胃蠕動，且其中所含的大量植物性多酚類、維生素 C 等天然抗氧化劑，也有助於增加葉酸的穩定性，可謂好處多多。

唯一要注意的是天然的葉酸較不穩定，過度烹煮或過熱的水果常常導致食材中的葉酸大量流失。健全的腸內益生菌叢也有



天然的蔬果是攝取葉酸的最佳來源，且有豐富的纖維素幫助腸胃蠕動，好處多多。（圖片來源：種子發）

助於葉酸的產生和吸收。至於（準備）懷孕的婦女、小孩或老年人等，可以補充葉酸製劑。市面上最容易取得的葉酸補充品，主要是含氧化態葉酸的綜合維他命或維他命 B 群，較為穩定而利於保存。雖然長期使用有未代謝氧化態葉酸過多的風險，但仍不失為暫時性立即補充葉酸的方便選擇。

現在也有還原態葉酸的葉酸製劑商品，主要是 5- 甲基四氫葉酸的形式，因為它在所有還原態葉酸中具較高的穩定性，且細胞可以直接吸收利用。但是，它的效果與可能造成的毒性和副作用，亟待更多的研究加以評估，因此，在使用上要特別留意。無論是何種製劑，最好還是先詢問並按照醫師的建議補充，以確保安全無虞。

還是要再次提醒，葉酸補充製劑通常都是以高劑量單位提供，長期使用可能造成單一形式的葉酸過量，而破壞細胞內正常的葉酸平衡和代謝循環。尤其是具活性的 5- 甲基四氫葉酸，可能會對細胞內甲基化潛能有立即明顯的作用，提高影響基因

表達和生物分子活性的風險。因此，雖是老生常談，但維持天然、正常、均衡的飲食習慣仍是最安全保險的做法。

現在你覺得 CSI 影集中艾瑞克的判斷合理嗎？喔！還有，如果你還是不能忘情於最愛的現炸大雞排，那就多加點一盤青脆爽口、色彩繽紛的生菜沙拉來搭配吧！

## 誌謝

筆者撰寫本文之際，恰因成功大學醫技系謝淑珠老師的分享與推薦，拜讀了由大衛·斯諾登博士所著的《優雅的老年》（*Aging with Grace*）一書！為這美好的巧合與分享致上由衷的感謝！

---

高增婷、傅子芳  
成功大學醫學檢驗生物技術系

---