

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.034

维生素 B₁₂ 缺乏与失眠相关性的研究进展*

李梦霞,周莉综述,杨琴[△]审校
(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

[摘要] 失眠是最常见的睡眠障碍,近年来人们逐渐认识到营养状况与失眠具有相关性,其中维生素 B₁₂ 作为人体的一种重要营养成分而被关注。在临床维生素 B₁₂ 缺乏引起的脊髓亚急性联合变性和贫血较为常见,但维生素 B₁₂ 缺乏引起的失眠常被忽视而不能得到及早治疗。因此,本文综述了维生素 B₁₂ 缺乏与失眠的相关性研究进展,以提高临床医师的认识。

[关键词] 维生素 B₁₂;失眠;关系;综述

[中图法分类号] R741.02

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)22-3952-04

Research progress on correlation between vitamin B₁₂ deficiency and insomnia*

LI Mengxia,ZHOU Li,YANG Qin[△]

(Department of Neurology,First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China)

[Abstract] Insomnia is the most common sleep disorder. In recent years,people have gradually realized that the nutritional status is correlated to insomnia,and vitamin B₁₂,as an important nutrient component of the human body,has been concerned. Subacute combined degeneration of spinal cord and anemia due to vitamin B₁₂ deficiency are common in clinic,but insomnia due to vitamin B₁₂ deficiency has been often neglected and cannot be treated in time. Therefore,this article reviewed the recent studies on the correlation between vitamin B₁₂ deficiency and insomnia,in order to improve the understanding of clinicians.

[Key words] vitamin B₁₂;insomnia;relationship;review

维生素 B₁₂ 又称钴胺素,在体内转化为甲基丙二酸单酰辅酶 A 异构酶和甲基四氢叶酸-同型半胱氨酸甲基转移酶的辅酶,即腺苷钴胺和甲钴胺,调节碳水化合物、脂肪和蛋白质的代谢,维持神经和血液系统的正常功能。维生素 B₁₂ 缺乏最常引起脊髓亚急性联合变性和巨幼红细胞贫血。此类表现已被临床医生广泛认识,且能通过早期诊治而逆转。然而,维生素 B₁₂ 缺乏可引起失眠常被临床医师忽视而延误诊治。因此,本文综述了维生素 B₁₂ 缺乏与失眠相关性的研究进展,以提高临床医师对二者的认识。

1 维生素 B₁₂ 的概述

维生素 B₁₂ 是人体必需但又无法自身合成的维生素。人体主要通过摄入内脏、瘦肉、鱼、牛乳及蛋黄等动物性食物来获取维生素 B₁₂。此外,人的肠道中的某些细菌(如大肠埃希菌)也能合成少量维生素 B₁₂^[1]。据估计,成人体内维生素 B₁₂ 的总储量约为 2.5~5.0 mg,其中一半存在于肝脏中。根据最新的《营养素摄入量的 D-A-CH 参考值》,建议婴幼儿摄入量为 0.5~1.5 μg/d,儿童为 1.5~3.5 μg/d,成人和青少年为 4.0 μg/d,妇女怀孕和哺乳期间为 5.5 μg/d^[2]。

维生素 B₁₂ 在体内主要转化成甲钴胺和腺苷钴胺

2 种活性形式。在细胞质中,甲钴胺作为甲硫氨酸合成酶的辅助因子,利用叶酸的主要循环形式 5-甲基四氢叶酸,参与同型半胱氨酸甲基化成甲硫氨酸。然后甲硫氨酸被转化为 s-腺苷甲硫氨酸,成为体内通用的甲基供体,参与神经递质、核酸和蛋白质的合成。在线粒体中,腺苷钴胺作为甲基丙二酰辅酶 A 的辅助因子,主要参与三羧酸循环,维持正常的脂质和蛋白代谢^[3]。

2 维生素 B₁₂ 缺乏的病因及临床常见疾病

维生素 B₁₂ 缺乏通常被定义为:血清维生素 B₁₂ < 148 pmol/L^[4]。在糖尿病、肾功能不全和高龄等人群中可能发生维生素 B₁₂ 抵抗,导致功能性维生素 B₁₂ 缺乏,同型半胱氨酸、甲基丙二酸通常被作为维生素 B₁₂ 缺乏的检测指标^[3]。维生素 B₁₂ 缺乏的病因有很多,膳食摄入不良(素食者、肠道疾病等),吸收缺陷(恶性贫血,家族性综合征),运输缺陷(转钴胺素缺陷),细胞处理缺陷(Cbl A-F 突变)等均可能会导致维生素 B₁₂ 缺乏^[3]。因此,有维生素 B₁₂ 缺乏风险的人群主要包括老年人、素食者、胃肠道疾病患者、长期使用质子泵抑制剂等药物者、酗酒者和患有肾脏疾病的患者等。

维生素 B₁₂ 缺乏最常见的临床表现是贫血和脊髓

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81971229,82171456)。
[△] 通信作者,E-mail:xyqh200@126.com。

作者简介:李梦霞(1993—),在读硕士研究生,住院医师,主要从事脑血管疾病。

亚急性联合变性。此外,很多证据表明,维生素 B₁₂ 缺乏还可能与消化系统病变(消化不良、厌食、腹泻、舌炎)、不自主运动(帕金森病)、认知与情感障碍、皮肤黏膜色素沉着、血栓性微血管病、自主神经功能障碍、癫痫、发热、不孕不育等有关^[5]。

3 维生素 B₁₂ 缺乏与失眠的相关性

虽然环境、心理、生理和药理等多因素都可能导致失眠,但近年来人们逐渐认识到营养状况亦与失眠具有相关性。流行病学调查显示睡眠和营养之间的关系是双向的,睡眠时间和质量影响营养素和热量摄入,而摄入特定食物和饮食模式可能影响睡眠持续时间、质量^[6]。最近的 1 项系统性分析发现,人体内微量营养素的状况与睡眠时间有关,睡眠时间与铁、锌和镁水平呈正相关,与铜、钾和维生素 B₁₂ 水平呈负相关^[7]。1 项针对 87 名成年人(年龄 21~45 岁)的研究发现,失眠症患者比正常睡眠者消耗的能量、碳水化合物、叶酸和维生素 B₁₂ 明显少^[8]。因此,营养状况与失眠相关,而维生素 B₁₂ 作为人体内的一种重要营养成分被逐渐关注。

一些探索血清维生素 B₁₂ 水平与睡眠关系的研究也更进一步说明了维生素 B₁₂ 缺乏与失眠具有相关性。BEYDOUN 等^[9]选取对 2 459 名年龄在 20~85 岁的成年人进行了横断面研究,在排除了包括 BMI 在内的混杂因素后,发现成人的血清维生素 B₁₂ 水平和睡眠时间之间存在独立的负相关性。此外,2 项日本的研究调查了血清维生素 B₁₂ 水平和睡眠之间的关系,1 项包括 112 名女性(19~36 岁)的研究报道摄入维生素 B₁₂ 较少的年轻女性更有可能睡得更晚,并且更有可能失眠^[10]。另一项在 1 902 名 30~69 岁的健康成年人中研究显示在调整睡眠中点后,男性较低的维生素 B₁₂ 摄入量可能与较短的睡眠时间有关^[11]。最近的一项横断面研究对 355 名年龄 19~30 岁的健康沙特阿拉伯女大学生血清维生素 B₁₂ 水平和睡眠之间的关系进行了评估,发现血清维生素 B₁₂ 水平高的参与者,匹兹堡睡眠质量分数(PSQI)得分更低,睡眠质量比血清维生素 B₁₂ 水平低的人更好,并且使用睡眠药物的频率更少^[12]。EKINCI 等^[13]对 63 名患有家族性地中海热的儿童进行了一项横断面研究,使用 PSQI 测量了他们的睡眠质量,同时探索了他们的血清维生素 B₁₂ 与睡眠的关系,发现血清维生素 B₁₂ 水平低(<200 pg/mL)的儿童睡眠效率较低。因此,以上研究都表明,血清维生素 B₁₂ 水平在健康人和患病人群中均与失眠具有相关性。

美国 20 岁以上的全国代表性研究表明,极短的睡眠时间(≤5 h)与女性的血清同型半胱氨酸水平升高密切相关^[14]。1 项对 217 例围绝经期女性患者的研究在调整了年龄、教育水平和绝经状态的影响后,同型半胱氨酸和 C 反应蛋白水平被确定为影响睡眠质量的独立危险因素^[15]。这从另一方面说明了维生素 B₁₂ 缺乏与失眠有关。

研究者发现维生素 B₁₂ 似乎可以通过缩短睡眠-觉醒节律的长度,改善内源性睡眠-觉醒周期对环境 24 h 节律的影响,从而改善失眠。例如, TAKA-

HASHI 等^[16]的一项临床对照试验,在延迟睡眠期综合征患者中补充维生素 B₁₂,结果显示补充维生素 B₁₂ 的患者的睡眠-觉醒周期在短期内有显著改善。而 MAEDA 等^[17]也认为,补充甲钴胺对治疗睡眠-觉醒障碍有疗效,因为它有助于调节昼夜节律。

4 维生素 B₁₂ 缺乏导致失眠的可能机制

维生素 B₁₂ 缺乏导致失眠的机制目前仍不明确,可能的机制主要包括大脑结构的损害、影响褪黑素的释放和睡眠-觉醒周期紊乱及其他疾病加重。

4.1 维生素 B₁₂ 缺乏损害大脑结构

(1)维生素 B₁₂ 缺乏会导致甲硫氨酸合成不足,引起神经递质、核酸、髓鞘磷脂等的合成障碍^[18]。(2)甲基化过程的破坏导致同型半胱氨酸的积累,这增加了皮质炎症、氧化应激的可能性,同时维生素 B₁₂ 很容易被氧化应激灭活,导致元素钴集中在大脑的白质^[19],加重线粒体的损伤,并增加活性氧的产生,引起 DNA 链的损伤,导致神经退行性变和白质损伤^[20]。(3)维生素 B₁₂ 缺乏会导致神经炎性反应,过度激活小胶质细胞和巨噬细胞,增加脑内促炎细胞因子(肿瘤坏死因子,白细胞介素)的释放,而维生素 B₁₂ 缺乏所致的毒性代谢产物,如同型半胱氨酸和甲基丙二酸的积累,反过来又会进一步加重这一炎性反应^[21]。因此,甲基化障碍、氧化应激、炎性反应共同损害大脑结构,这些结构性的破坏可能会直接或间接地影响大脑功能调节,促进警觉和觉醒,或干扰抑制,导致难以脱离警觉和觉醒,从而导致失眠^[22]。例如,1 项临床试验表明失眠患者较睡眠正常者全身氧化应激增加,血清抗氧化酶水平降低,C 反应蛋白水平也更高^[23]。维生素 B₁₂ 因其核心的钴啉环结构,是超氧化物的天然清除剂,具有直接的抗氧化、抗血栓和内皮保护作用,并在 DNA 合成或修复中发挥重要作用^[24]。动物实验表明静脉注射维生素 B₁₂ 能够增加大鼠的睡眠时间,并提出维生素 B₁₂ 促进睡眠的作用可能是通过增加蛋白质合成和增加神经递质合成来介导的^[25]。

4.2 维生素 B₁₂ 缺乏影响褪黑素释放,导致睡眠-觉醒周期紊乱

维生素 B₁₂ 缺乏影响褪黑素的释放,导致睡眠-觉醒周期紊乱。褪黑素是松果体中分泌的一种神经激素,它通过诱导嗜睡和对生物钟的影响降低体温来调节睡眠-觉醒周期^[26]。研究表明维生素 B₁₂ 能促进褪黑素在大鼠松果体中的合成,放大褪黑素诱导的昼夜节律相移。其机制可能与维生素 B₁₂ 能促进同型半胱氨酸的再甲基化转化为甲硫氨酸有关^[27]。另外,睡眠-觉醒周期由下丘脑视交叉上核控制,维生素 B₁₂ 可以使同型半胱氨酸甲基化为甲硫氨酸,从而改善组蛋白和 DNA 甲基化模式。这些模式与视交叉上核内的时钟蛋白 PER2 和神经肽抗利尿激素的内源性昼夜节律性有关^[28]。更重要的是,维生素 B₁₂ 本身可能有直接的相位重置效应,特别是维生素 B₁₂ 可加速突触传递的恢复和脑内乙酰胆碱水平的正常化,而胆碱能药物已被证明可以相移昼夜节律^[29]。因此,这些效应会影响睡眠倾向的内源性昼夜节律成分,并通过影响褪黑素代谢来增加视网膜对光的敏感性和与光的同

步化,从而建立和(或)改善睡眠-觉醒周期。因此,HECTOR 等^[30]提出,维生素 B₁₂ 引起了视觉模拟评分的变化,能显著提高全天的注意力和新鲜度,从而有效改善睡眠。并且维生素 B₁₂ 可以增加对环境条件,包括光刺激的敏感性,通过增加昼夜节律钟的光敏感性来促进人类的昼夜节律^[31]。TAKAHASHI 等^[32]发现长期微量给予维生素 B₁₂ 能缩短大鼠在持续黑暗状态下的自由活动时间。并且与服用维生素 B₁₂ 前比较,服用维生素 B₁₂ 的大鼠在强光照射下的褪黑激素水平表现出更明显的抑制。YAMADERA 等^[33]发现维生素 B₁₂ 可以增加动物的慢波睡眠和快速眼动睡眠,而在人体受试者中,服用维生素 B₁₂ 会增加慢波睡眠。

4.3 其他机制

一方面,维生素 B₁₂ 水平低可能会影响身体制造足够数量的红细胞的能力以有效地向全身输送氧气,导致疲倦和虚弱的感觉,最终导致整体睡眠质量下降^[34]。另一方面,已经有多项研究表明,维生素 B₁₂ 缺乏与抑郁症的病理生理学有关,抑郁症通常与失眠有关^[5]。因此,维生素 B₁₂ 缺乏所致的失眠可能是维生素 B₁₂ 本身缺乏所致,也有可能是其并发症(贫血、抑郁等)所致,或者两者皆有。

此外,维生素 B₁₂ 缺乏的患者多处于长期营养不良状态,而在营养不良的患者中,食欲素(一种从下丘脑释放的神经肽)分泌增多,以增加营养,也增加患者的警觉性^[35]。1 项研究表明,失眠症患者的血浆中食欲素水平高于非失眠症患者^[36]。最后,失眠本身也会影响饮食行为和摄入,这样的恶性循环会进一步加重维生素 B₁₂ 缺乏与失眠。

因此,维生素 B₁₂ 缺乏导致失眠的机制尚不完全清楚,可能与以下几个方面有关。(1)维生素 B₁₂ 缺乏通过甲基化障碍、氧化损伤、免疫炎症反应等机制损害大脑的功能结构,直接或间接地影响大脑的功能调节,导致大脑的睡眠-觉醒周期紊乱。(2)维生素 B₁₂ 缺乏似乎可以直接影响褪黑素的合成,并影响内源性昼夜节律性,导致睡眠-觉醒周期紊乱。(3)维生素 B₁₂ 本身也会导致贫血、抑郁等慢性疾病,这些疾病又会进一步导致或加重患者的失眠障碍。

5 结 论

目前的研究表明,维生素 B₁₂ 缺乏与失眠有关,且较高的维生素 B₁₂ 水平与更好的睡眠质量和较低的睡眠药物使用相关。虽然在临床实践中已经逐渐认识到维生素 B₁₂ 的补充能够改善患者的失眠状态,但其具体的机制仍不清楚,有待进一步探索。

参考文献

- [1] FANG H, KANG J, ZHANG D. Microbial production of vitamin B₁₂: a review and future perspectives[J]. *Microb Cell Fact*, 2017, 16(1): 15.
- [2] STRÖHLE A, RICHTER M, GONZÁLEZ-GROSS M, et al. The Revised D-A-CH-reference values for the intake of vitamin b12: prevention of deficiency and beyond[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(6): e1801178.
- [3] GREEN R, ALLEN L H, BJØRKE-MONSEN A L, et al. Vitamin B₁₂ deficiency[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17040.
- [4] SILVERSTEIN W K, CHEUNG M C, LIN Y. Vitamin B12 deficiency[J]. *CMAJ*, 2022, 194(24): E843.
- [5] 白雪,周莉,杨琴. 维生素 B₁₂ 缺乏的不典型临床表现[J]. *现代医药卫生*, 2021, 37(18): 5.
- [6] DUNIETZ G L, JANSEN E C, HERSHNER S, et al. Parallel assessment challenges in nutritional and sleep epidemiology[J]. *Am J Epidemiol*, 2021, 190(6): 954-961.
- [7] JI X, GRANDNER M A, LIU J. The relationship between micronutrient status and sleep patterns: a systematic review[J]. *Public Health Nutr*, 2017, 20(4): 687-701.
- [8] ZADEH S S, BEGUM K. Comparison of nutrient intake by sleep status in selected adults in Mysore, India[J]. *Nutr Res Pract*, 2011, 5(3): 230-235.
- [9] BEYDOUN M A, GAMALDO A A, CANAS J A, et al. Serum nutritional biomarkers and their associations with sleep among US adults in recent national surveys[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103490.
- [10] SATO-MITO N, SHIBATA S, SASAKI S, et al. Dietary intake is associated with human chronotype as assessed by both morningness-eveningness score and preferred midpoint of sleep in young Japanese women[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2011, 62(5): 525-532.
- [11] KOMADA Y, NARISAWA H, UEDA F, et al. Relationship between self-reported dietary nutrient intake and self-reported sleep duration among Japanese adults[J]. *Nutrients*, 2017, 9(2): 134.
- [12] AL-MUSHARAF S, ALABDULAALY A, BIN MUJALLI H, et al. Sleep quality is associated with vitamin B₁₂ status in female Arab students[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(9): 4548.
- [13] EKINCI R M K, BALCI S, SERBES M, et al. Decreased serum vitamin B₁₂ and vitamin D levels affect sleep quality in children with familial Mediterranean fever[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(1): 83-87.
- [14] CHEN T Y, WINKELMAN J W, MAO W C, et al. Short sleep duration is associated with increased serum homocysteine: insights from a national survey[J]. *J Clin Sleep Med*, 2019, 15(1): 139-148.

- [15] ZHANG H, WANG Q, DENG M, et al. Association between homocysteine, C-reactive protein, lipid level, and sleep quality in perimenopausal and postmenopausal women[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(51): e28408.
- [16] TAKAHASHI K, OKAWA M, MATSUMOTO M, et al. Double-blind test on the efficacy of methylcobalamin on sleep-wake rhythm disorders[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 1999, 53(2): 211-213.
- [17] MAEDA K, OKAMOTO N, NISHIMOTO M, et al. A multicenter study of the effects of vitamin B₁₂ on sleep-waking rhythm disorders; in Shizuoka Prefecture [J]. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 1992, 46(1): 229-230.
- [18] MAHAJAN A, SAPEHIA D, THAKUR S, et al. Effect of imbalance in folate and vitamin B₁₂ in maternal/parental diet on global methylation and regulatory miRNAs [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17602.
- [19] VEASEY S C, LEAR J, ZHU Y, et al. Long-term intermittent hypoxia elevates cobalt levels in the brain and injures white matter in adult mice [J]. *Sleep*, 2013, 36(10): 1471-1481.
- [20] WU X, ZHANG L, MIAO Y, et al. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis [J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 46-59.
- [21] CHEN S, DONG Z, CHENG M, et al. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 187.
- [22] VAN SOMEREN E J W. Brain mechanisms of insomnia; new perspectives on causes and consequences [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 995-1046.
- [23] LIANG B, LI Y H, KONG H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(18): 2517-2522.
- [24] CHAN W, ALMASIEH M, CATRINESCU M M, et al. Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin B₁₂-deprivation optic neuropathy [J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(1): 160-172.
- [25] CHANG H Y, SEI H, MORITA Y. Effects of intravenously administered vitamin B₁₂ on sleep in the rat [J]. *Physiol Behav*, 1995, 57(6): 1019-1024.
- [26] POZA J J, PUJOL M, ORTEGA-ALBÁS J J, et al. Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society (SES). Melatonin in sleep disorders [J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2022, 37(7): 575-585.
- [27] IKEDA M, ASAI M, MORIYA T, et al. Methylcobalamin amplifies melatonin-induced circadian phase shifts by facilitation of melatonin synthesis in the rat pineal gland [J]. *Brain Res*, 1998, 795(1/2): 98-104.
- [28] KAASIK K, LEE C C. Reciprocal regulation of haem biosynthesis and the circadian clock in mammals [J]. *Nature*, 2004, 430(6998): 467-471.
- [29] OHTA T, ANDO K, IWATA T, et al. Treatment of persistent sleep-wake schedule disorders in adolescents with methylcobalamin (vitamin B₁₂) [J]. *Sleep*, 1991, 14(5): 414-418.
- [30] HECTOR M, BURTON J R. What are the psychiatric manifestations of vitamin B₁₂ deficiency? [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1988, 36(12): 1105-1112.
- [31] HONMA K, KOHSAKA M, FUKUDA N, et al. Effects of vitamin B₁₂ on plasma melatonin rhythm in humans; increased light sensitivity phase-advances the circadian clock? [J]. *Experientia*, 1992, 48(8): 716-720.
- [32] TAKAHASHI Y, USUI S, HONDA Y. Effect of vitamin B₁₂ (methylcobalamin) on the free-running period of rat circadian behavioral rhythm [J]. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 1992, 46(1): 222-224.
- [33] YAMADERA H, TAKAHASHI K, OKAWA M. A multicenter study of sleep-wake rhythm disorders; therapeutic effects of vitamin B₁₂, bright light therapy, chronotherapy and hypnotics [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 1996, 50(4): 203-209.
- [34] NEUMANN S N, LI J J, YUAN X D, et al. Anemia and insomnia; a cross-sectional study and meta-analysis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 134(6): 675-681.
- [35] ALLISON K C, SPAETH A, HOPKINS C M. Sleep and Eating Disorders [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2016, 18(10): 92.
- [36] TANG S, HUANG W, LU S, et al. Increased plasma orexin-A levels in patients with insomnia disorder are not associated with prepro-orexin or orexin receptor gene polymorphisms [J]. *Peptides*, 2017, 88: 55-61.