

成人補充維生素E對於慢性病之預防或延緩及治療 效果：實證營養研究綜論（二）

蕭慧美*

The effects of vitamin E supplementation on the prevention, delay and treatment of chronic diseases in adults: an evidence-based of nutrition review (2)

Huey-Mei Shaw*

Department of Health & Nutrition, Chia Nan University of Pharmacy and Science

(Received: February 17, 2024. Accepted: September 13, 2024.)

Abstract Vitamin E is a common nutritional supplement. Its application in the adjunctive treatment of NAFLD can effectively improve liver biochemical indicators, such as AST and ALT activity. The recommended dose for vitamin E in the treatment of NAFLD is 800 IU/day RRR- α -tocopherol (about 536 mg/d). Due to the higher dosage of vitamin E, consideration should be given to the potential harm it may cause. Therefore, cautious intake and monitoring for adverse effects are still necessary. For dialysis patients with renal failure, taking antioxidants containing vitamin E may improve kidney function. However, there is still a lack of strong evidence regarding its effectiveness in delaying disease progression and reducing mortality. Vitamin E supplementation does not have a significant impact on the overall risk of cancer prevention. Nevertheless, most observational studies have found that serum vitamin E levels are inversely correlated with the risk of certain individual cancers, such as prostate cancer, brain tumors, stomach cancer, and colorectal cancer, indicating that maintaining blood vitamin E levels may have a protective effect. However, the optimal dosage of vitamin E supplementation and its potential negative effects still require further evaluation. Therefore, unless for the prevention of specific diseases, maintaining sufficient serum vitamin E through a balanced diet is considered a preferable approach to promoting overall health.

Key words: adult, vitamin E, chronic disease, evidence-based review, meta-analysis

前 言

維生素E是人體內重要的脂溶性抗氧化劑，同時也是常見的營養補充劑。維生素和礦物質是全世界人群最常使用的膳食補充劑。澳洲約有43%的成人⁽¹⁾、美國約有49%的成人會服用一種或多種膳

食補充劑，71歲以上老年人的補充盛行率更高達70%，而且都是以維生素與礦物質為主⁽²⁾。

根據「2005-2008年台灣國民營養健康狀況變遷調查」結果，年齡在19-44歲之間的成年人有33.2%的人會服用補充劑，成人最常服用的補充劑是多種維生素和礦物質⁽³⁾。65歲以上之老年人服用各種營養補充劑的比例更高，平均達49%，維生素與礦物質在補充種類中仍排名第二⁽⁴⁾。本文擬探討成人長期補充維生素E在慢性病方面的預防成效。

本文以PICO (patient, intervention, comparison,

* Corresponding author: Huey-Mei Shaw

Address: Department of Health and Nutrition, Chia Nan University of Pharmacy and Science, No. 60, Sect. 1, Erren Rd, Rende Dist, Tainan City
Tel: 06-2664911 ext 3417

E-mail: mei@mail.cnu.edu.tw

outcome) 模式設定包含非酒精性脂肪肝疾病、慢性腎衰竭和癌症等 3 項與維生素 E 補充相關的慢性病主題，再收集整理 Pubmed 近 5 年內的統合分析文獻 (meta-analysis) 或系統性回顧綜論 (systemic review) 進行整理歸納及說明，希望可完整提供營養專業人員一個實證的參考。

一、非酒精性脂肪肝疾病成人患者補充維生素 E 是否有益於血清生化值或病理指標的改善？

非酒精性脂肪肝疾病 (Nonalcohol-related fatty liver disease, NAFLD) 是一種極為常見的肝臟疾病，發生率為一般成年人口的 25-30%，並占超重、肥胖和 2 型糖尿病患者中的 50% 以上⁽⁵⁾。NAFLD 的定義是指肝臟細胞內脂肪浸潤，當脂肪蓄積量超過肝重的 5% 時，即為脂肪變性 (steatosis)，同時須排除沒有過度飲酒 (男性每日 ≥ 30 克，女性每日 ≥ 20 克酒精) 或其他慢性肝病的情況下所發生者 (EASL 2015)。有部份的 NAFLD 病患會因為肝臟脂肪變性 (hepatic steatosis) 進而走向肝炎、肝纖維化與肝硬化甚至癌化等病程。

NAFLD 在臨床上的惡性進程可能演變成非酒精性脂肪變性肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis, NASH)，其特徵是發炎和組織變性，通常需要藉由肝臟病理切片報告才能確診，約占一般成年人口的 5%，肥胖人口的 20%⁽⁶⁾。

在探討 NAFLD 的治療效果時主要採用兩種生化指標：血清丙胺酸轉胺酶 (ALT) 和天門冬胺酸轉胺酶 (AST)。此外還會參考組織病理學指標，包括肝臟脂肪變性 (steatosis)、氣球狀變性 (ballooning)、非酒精性脂肪肝炎消退 (NASH resolution)、發炎 (inflammation) 和纖維化 (fibrosis)。

由於氧化壓力被認為是導致 NASH 發展的關鍵因素⁽⁷⁾，所以許多研究也都試著以抗氧化營養素 (尤其是維生素 E，體內重要的脂溶性抗氧化劑) 或合併使用各種藥物進行 NAFLD/NASH 患者臨床治療試驗。Abe 等人在系統性回顧中整理各種維生素對於 NAFLD 肝臟的影響，發現維生素 E、A、C、D、B3、B9、B12 對於 NAFLD 的治療管理具有潛在的效用⁽⁸⁾。

Vadarlis 等人收集 8 項成人患者的研究 (2006-2019 年)，取其中 7 篇進行定量分析⁽⁹⁾。

結果與安慰劑組相比，維生素 E (400-800 mg/d, 8 wk-96 wk) 補充可使 NAFLD/NASH 病患的血清 ALT 及 AST 活性顯著降低。組織病理結果的分析僅有 3 篇實驗在纖維化、脂肪變性、發炎與氣球樣變性等指標皆有因維生素 E 補充而顯著改善，所以作者樂觀認為維生素 E 可列入 NAFLD 的治療選項中，此外，這篇是首度探討不同形式的維生素 E (α -生育醇， α -tocopherol 5 篇與 γ -生育三醇， γ -tocotrienol 2 篇) 對 NAFLD 的效益，結果指出 α -生育醇可顯著降低兩個轉胺酶活性，而 γ -生育三醇僅可顯著降低 ALT 活性，對 AST 活性則無顯著改善。

Cicero 等人針對常見的營養製劑對於 NAFLD 的臨床數據之影響做了一篇綜論⁽¹⁰⁾，其中提出維生素 E 常應用於 NAFLD 防治試驗劑量為 800 IU/d RRR- α -生育醇 (約 536 mg/d 之天然型式維生素 E)，此高劑量之使用是為了能減少發炎和肝纖維化。隨著越來越多的證據顯示維生素 E 補充可以改善脂肪過多和非糖尿病成年人 NASH 的脂肪肝消退，這促使美國肝臟疾病學會 (AASLD) 發布的指南建議醫生在非糖尿病、非肝硬化的成年 NASH 患者中考慮以每天天然型式維生素 E 800 IU (約 536 mg/d) 的劑量給予輔助治療⁽¹¹⁾。

Abdel-Maboud 等人收集 15 篇 RCT，共 1317 名不分年齡的 NAFLD 病患，包括測試單獨維生素 E 或是合併使用其他營養補充劑的試驗，結果不管是兒童或是成人，維生素 E 的補充皆可降低血清 ALT 及 AST 活性⁽¹²⁾。作者特別探討治療期程長短的影響，結果是短期或長期追蹤對於成人非酒精性脂肪肝疾病活動指標 (NAFLD activity score, NAS) 與纖維化皆有改善；長期介入維生素 E 對於 ALT 和 AST 活性的改善效益更為加強 (追蹤期程包含 6、12、18 和 24 個月)。作者為了進一步了解這些混合營養補充劑對病患的效益是否為維生素 E 的作用或共同介入所致，另以迴歸模型進行統計結果指出：共同補充介入對於 ALT、AST、纖維化或 NAS 的變化並沒有顯著影響，但是這些生化病理指標與維生素 E 之間呈現負相關性，表示指標改善效益主要是來自於維生素 E。因此文獻結論表明，單獨使用維生素 E 具有改善 NAFLD 之作用，同時作者也提供一個重要論點，指出對於 15 到 50 歲之間的肥胖男性或女性以及血清 AST 濃度 > 50 IU/L 的患者，每天攝取 400-800 IU (180-360 mg) 維生素 E，並且減重 5-10 公斤者，可獲得最佳的療效。

接著 Vogli 等人取得 12 篇 RCT 試驗（成人 8 篇，兒童 4 篇）共 794 個 NAFLD 病患，每天補充維生素 E 400 IU-800 IU 後（約 180 mg-360 mg），可以顯著降低（成人+兒童患者）血清 AST 活性（亞洲與非亞洲族群都顯著），但是 ALT 活性降低較不顯著（亞洲族群顯著，但非亞洲則不顯著）⁽¹³⁾。將成人族群分離出來分析後，維生素 E 補充可顯著降低 ALT 或 AST 活性，其效果不管是 24 週或是延長至 48 週期間都有相同改善效果。作者在排除一篇短期研究（4 週）後再次分析，結果認為維生素 E 對轉胺酶的影響在持續 48-96 週之間的介入效果更大，此結果與上述 Abdel-Maboud 等人⁽¹²⁾的結論一致。

Komolafe 等人⁽¹⁴⁾與 Poonyam 等人⁽¹⁵⁾兩篇統合分析綜論的結果卻與上述有所不同，這兩者皆指出維生素 E 對 NAFLD 沒有改善作用，不過因為這兩篇收集的文獻證據等級較低，因此對於維生素 E 在 NAFLD 的療效尚無法提出有力明確的結論。其中 Komolafe 等人⁽¹⁴⁾探討各種營養補充劑對於 NAFLD 肝臟疾病的影響，裡面針對維生素 E 補充效用方面納入 4 篇 RCT，追蹤期 2-28 個月，追蹤期間太短，另外所觀察的臨床終點設定為「出現死亡事件或嚴重不良反應如肝硬化（人數或事件數）」等都不顯著。由於上述死亡事件與其他不良事件即使在沒有任何治療的情況下也很少在短期間因肝臟疾病發生，通常 NAFLD 引起的肝臟相關併發症會在 8 至 28 年之間出現，對於追蹤時間少於 5 至 10 年的試驗中不太可能會發現臨床終點結果的差異，加上本篇納入試驗之評讀結果偏差風險高，整體確定性（品質）較低或屬於非常低的證據等級，因此結論是：不能確定維生素 E 補充對於 NAFLD 患者的臨床終點結果有所影響。

Poonyam 等人⁽¹⁵⁾旨在探討維生素 E 合併維生素 C 對 NAFLD 的治療效果，收集 4 篇 RCT 統合分析指出，每天補充維生素 E 400IU-1000 IU（180-450 mg），3-24 個月期間，對於肝臟超音波影像、肝細胞損傷的組織學指標（脂肪變性，發炎與氣球化變性）、纖維化等，以及血清 AST 與 ALT 活性都沒有顯著影響。不過所收納的這 4 篇 RCT 有一些研究侷限性，在 GRADE 評核系統的證據等級都是屬於為「極低」，表示對於評估結果幾乎沒有把握，觀察結果與真實值可能有極大差別，所以對於這些綜合療法之效用尚無法給予明確定論。

以下有四篇統合分析綜論，則一致指出維生素 E 可以有效改善生化指標（包含 ALT 與 AST），但是對於組織學上的發炎或纖維化卻無顯著改善效果。首先是 Amanullah 等人⁽¹⁶⁾共納入 9 篇不分年齡的 NAFLD 患者人群，成人 RCT 試驗共 5 篇（證據高等），每天補充 800-1000 IU（360-450 mg）維生素 E、實驗期限較短（6mo-4yr）其中有 4 篇可以顯著降低 ALT 活性，但是只有 2-3 篇的實驗可改善 AST 活性、肝臟脂肪變性及發炎、纖維化，實驗結果也不一致，因此證據稍薄弱。

Usman & Bakhtawar⁽¹⁷⁾收納 2010-2020 年期間 8 篇 RCT 進行系統性回顧指出，採用維生素 E 作為 NAFLD 治療佐劑，800-1000 IU/d（360-450 mg/d），追蹤期從 3 個月到 5 年，在肝臟生化指標皆有顯著改善作用，包含 ALT 及 AST 酵素活性、組織學異常如脂肪肝及發炎情形，但是維生素 E 對於肝纖維化情形則無顯著改善影響。

Luo 等人⁽¹⁸⁾探討幾個治療仿單標示外之藥品在治療 NAFLD 的效果，經分析 15 篇 RCT 的結果指出，與安慰劑組相比，維生素 E 可顯著誘導較高的脂肪肝炎消退（NASH resolution），OR 2.27（1.54, 3.35）。

大部分有提供組織病理切片結果的研究（亦即有纖維化或發炎等指標的試驗）較少，上述 3 篇綜論所分析的 RCT 試驗因為都有重複收納 2-4 篇文獻的情形，致使 3 篇綜論得出相類似結論，也不足為奇。第 4 篇是 Mazhar 等人⁽¹⁹⁾特別針對維生素 E 與降血糖藥（pioglitazone）之併用對於 NAFLD 的影響，收集近 5 年內維生素 E 相關的 1 篇 RCT、7 篇傳統式文獻回顧及 1 篇統合分析文獻等進行系統性回顧。結果認為維生素 E 與降血糖藥的併用可以改善 NAFLD 許多臨床指標，例如降低脂肪變性（steatosis）、發炎、氣球狀變性（ballooning），但是對於肝纖維化未見有改善效果。茲將上述綜論整理如附表一。

丙胺酸轉胺酶（ALT）、天門冬胺酸轉胺酶（AST）是最常被用作肝臟疾病與 NAFLD 的非侵入性血清學檢測指標，但是具有不敏感且非特異性的缺點⁽²⁰⁾。幾乎在所有臨床試驗都可以看到維生素 E 的補充可有效降低轉胺酶活性，表示維生素 E 在改善 NAFLD 的生化指標方面具有顯著潛力。

侵入性病理組織切片檢測方法是 NAFLD 及 NASH 診斷的黃金標準，但操作性閾值較高，也會

表一 維生素 E 補充對成人 NAFLD 患者的生化與病理指標影響-統合分析綜論之統整表

Table 1. The Effects of Vitamin E Supplementation on Biochemical and Pathological Parameters in Adult Patient with NAFLD: A Summary Table of Meta-Analysis Reviews *

P, patient		I, intervention		C, comparison		O, outcome
成人 NAFLD 患者		補充維生素 E		安慰劑/未補充組		血清生化指標/ 病理切片指標
Author	Year	No. of studies included for VE	Type of studies included	Outcome		Paper type
Vadarlis	2021	7 for quantitative analysis	RCT	All: AST ↓ , ALT ↓	3 studies: steatosis ↓ , inflammation ↓ , ballooning ↓ , fibrosis ↓	Systemic review & meta-analysis
Abdel-Maboud	2020	15	RCT	AST ↓ , ALT ↓	Fibrosis ↓ NAS ↓	Systemic review & meta-analysis
Vogli	2023	12 (8 for adult)	RCT	AST ↓ , ALT ↓	ND	Systemic review & meta-analysis
Komolafe	2021	4	RCT		Serious adverse event -	Network meta-analysis
Poonyam	2022	4	RCT (VE+VC)	AST - , ALT -	Fibrosis -	Systemic review & meta-analysis
Amanullah	2019	5 for adult	RCT	4 studies: ALT ↓ , 2-3 studies: ALT ↓	2 of 3 studies: steatosis ↓ , inflammation ↓ , ballooning ↓ 1 of 3 studies: fibrosis ↓	Systemic review & meta-analysis
Usman & Bakhtawar	2020	8	RCT	6 studies: AST ↓ , ALT ↓	4 studies: steatosis ↓ (4/8) , inflammation ↓ (3/4) , fibrosis -(1/5)	Systemic review
Luo	2022	15	RCT	AST - , ALT -	NASH resolution ↓ (OR 2.27) Fibrosis -	Systemic review & network meta-analysis
Mazhar	2023	8	1RCT 7 Tadtional review	AST ↓ , ALT ↓	Steatosis ↓ (4/4) , inflammation ↓ (4/4) , ballooning ↓ (1/1) , fibrosis -(1/6) , NASH ↓ (3/3)	Systemic review

* ↓ or ↑ , means significant effect or significant improvement. - ,means non-significant effect or non-significant improvement. ND, means no data.

有採樣誤差等問題。雖然維生素 E 在 NAFLD/NASH 組織切片病理指標方面的改善成效較無一致的結果，尤其是纖維化部分幾乎是沒有甚麼效益，但是若考慮到臨床上進行肝臟切片之局限性，維生素 E 仍可被認為是單純 NAFLD（非 NASH）和高轉胺酶

活性患者的治療方法。Podszun & Frank⁽²¹⁾ 甚至認為維生素 E 的補充攝取在目前來講似乎是唯一可降低死亡率並改善 NASH 患者存活率（無需移植）的一種介入方式，值得重視。

由於 NAFLD 至今仍未有治療處方藥物，因此

維生素 E 可考慮作為 NAFLD 在治療上的輔助劑，建議在補充治療期間仍需要謹慎並多加觀察不良事件之發生。畢竟要成為治療藥劑必須建立其治療效力與安全性，只是對於高量補充維生素 E 的長期有效性和安全性並未有所研究，這也是未來前瞻性與臨床試驗應該再著力的地方。

二、慢性腎衰竭病患補充維生素 E 是否可延緩病程或是降低心血管疾病發生率及死亡率？

慢性腎衰竭（chronic kidney disease, CKD）是引發早發性心血管疾病與死亡的重要危險因子。慢性腎衰竭的進展有一大原因是源自於糖尿病腎病變所致，此外，接受血液透析的患者有較高的動脈粥狀硬化性心血管疾病盛行率⁽²²⁾。慢性發炎和氧化壓力是末期腎病變（End-stage renal disease, ESRD）患者常見的危險因子⁽²³⁾，在病理上也認為與慢性腎臟病程之進展密切相關，因此抗氧化療法或許可以改善腎臟功能或是降低 CKD 患者的心血管罹病率與死亡率。

Colombijn 等人持續收集到 2022 年的 RCT 文獻，並在 2023 年發表更新綜論版本⁽²⁴⁾，探討抗氧化劑治療對 CKD 第三期至五期透析的成人患者其死亡率、心血管和腎臟終點的益處和危害。結果並未發現任何證據支持抗氧化劑可以減少總死亡率、CKD 患者死亡率或改善腎臟移植結果或蛋白尿/肌酸酐比值。在綜論中指出抗氧化劑可能會減少心血管事件和腎衰竭之進展（證據品質中等），並可能改善腎絲球過濾率及血清肌酸酐等腎功能（證據等級低）。在此篇更新綜論中新觀察到可能安全問題，亦即抗氧化劑使用者的感染風險增加（14 項研究，3697 名患者：RR 1.30，95% CI 1.14 至 1.50； $I^2 = 3\%$ ；證據品質中等）和心臟衰竭風險增加（6 項研究，3733 名患者：RR 1.40，95% CI 1.11 至 1.75； $I^2 = 0$ ；證據品質中等）。然因大多數研究品質欠佳，納入研究的證據品質為中等到低或非常低，因此未來仍需要更多的研究證據。作者的結論是目前證據並不支持在 CKD 透析患者在治療中常規使用抗氧化劑。至於單獨補充維生素 E 對於 CKD 的角色如何，作者並未進行次群分析，因此尚無法得知其效益。

Bolignano 等人收納第一型與第二型糖尿病的腎病變患者以探討抗氧化劑可否延緩成人糖尿病腎病變的發展⁽²⁵⁾，包括補充各種抗氧化劑（維生素 C、

E、鋅、GSH、Sylimarin、lipoic acid）對於 ESRD（即腎臟病進展到終末期，定義為需要慢性透析或腎臟移植）發展、蛋白尿與其他腎功能的變化。從 14 篇文獻取其中 8 篇進行定量分析後指出，抗氧化劑之治療與對照組相比可顯著降低蛋白尿，而維生素 E 的補充（5 篇試驗，劑量 400-1200 mg/d，追蹤期 4-6 個月，只有一篇長達 4.5 年）也可顯著降低蛋白尿（ $p = 0.02$ ），但是對於 ESRD 的延緩預防終點結果之資料不足。大多數隨機對照試驗的方法其品質較低，多數分析項目的偏差風險尚不清楚，因此限制了可用證據的整體品質。文獻異質性高，還需要更多證據佐證。此外所觀察到的益處是否可歸因於綜合抗氧化劑而不是單一化合物，在此仍無法釐清。雖然累積的研究結果顯示抗氧化療法對腎損傷的早期症狀的影響有一些好處（特別是維生素 E），但仍然沒有強有力的證據支持廣泛使用這些抗氧化劑作為替代療法。

綜上所述，包含維生素 E 在內的抗氧化劑使用，雖然對於透析病患或早期糖尿病腎病變病患的功能指標有些益處，但是對於腎衰竭患者的死亡率並無顯著影響，目前仍無強而有力的證據支持廣泛使用這些抗氧化劑作為輔助延緩 CKD 病程。

三、成人補充維生素 E 是否可降低癌症風險或死亡率？

O'Connor 等人⁽²⁶⁾收集 RCT 實驗經統合分析結果指出，複方維生素之使用可顯著降低各種癌症的風險（OR 0.93，95% CI 0.87-0.99）。但是以次群組分析單一維生素 E 之作用後，結果維生素 E 補充與全因死亡率、癌症發生率皆無顯著相關性，反而還有增加出血性中風的不良事件。因此單一維生素 E 補充劑之使用仍須謹慎。

由於癌症種類與發生起因大不相同，茲將維生素 E 影響個別癌症相關之綜論整理如下以供參考。

（一）腦腫瘤

Zhang 等人從 1989 年收集至 2021 年發表有關維生素和腦腫瘤的文獻以探討各種維生素補充與腦腫瘤風險之間的相關性⁽²⁷⁾。全部 23 篇病例對照與世代追蹤試驗總共納入了 1,347,426 名對照者和 6,449 名腦腫瘤患者，其中與維生素 E 相關研究者有 11 篇。首先比較維生素 E 攝取高低劑量對腦腫瘤罹患風險之影響，結果無顯著影響（RR 0.83，95%

CI 0.63-1.10)。經劑量反應分析，每日飲食維生素 E 攝取量與腦腫瘤風險之間雖呈線性關係但是並不顯著，然而以血清 α -生育醇高濃度組與最低濃度組相比較 ($n=3$)，則具有顯著降低腦腫瘤風險 ($RR=0.61, 95\% CI 0.44-0.86$)。一篇血清代謝物與神經膠質瘤風險的前瞻性研究 (prospective glioma serum metabolomics) 結果指出，血清 α -生育醇濃度與神經膠質瘤 (Glioma) 風險有顯著負相關⁽²⁸⁾，此結果與本文的統合分析結果一致，推測血清維生素 E (尤其是 α -生育醇) 濃度之維持，可能對身體具有保護效應。

(二) 前列腺癌

Loh 等人收集共 32 項涵蓋 RCT、觀察性試驗 (病例對照與世代追蹤試驗等) 以分析維生素 E 攝取與前列腺癌風險的關係，結果不管是飲食或補充劑的維生素 E 攝取對於前列腺癌發生風險皆無顯著影響⁽²⁹⁾。經次群組分析不同族群後指出，歐洲試驗族群 (共 11 項研究) 補充維生素 E 與降低前列腺癌風險有顯著相關，表示維生素 E 或許有些保護作用。但整體而言，維生素 E 對前列腺癌的保護作用的證據強度仍有所不足，未來尚需探討各種族區域性不同之研究。

(三) 肺癌

Zhu 等人收集 1955-2015 年期間系統性綜論文獻探討肺癌相對風險與維生素 E 劑量效應，結果指出飲食攝取維生素 E 最高量組相對於最低量組的肺癌相對風險為 0.84 (95% CI 0.76-0.93)⁽³⁰⁾。每天增加 2 mg 維生素 E 的攝取，肺癌風險降低 5% ($RR=0.95, 95\% CI 0.91-0.99$)。Corte's-Jofre' 等人收集 12 篇試驗以評估健康成人使用維生素或抗氧化劑攝取量與肺癌風險、死亡率之間關係的證據，其中 4 篇有合併補充維生素 E，結果指出維生素 E 補充對於降低肺癌風險無顯著差異⁽³¹⁾。文章指出單獨或以不同的組合補充維生素 A、C、E、D 或硒，與安慰劑的比較並不能有效防止健康人肺癌罹患風險或肺癌死亡。

(四) 胃癌

Kong 等人探討各種維生素與胃癌風險之關係，收集共 47 項包含病例對照、前瞻性追蹤與 RCT 等研究⁽³²⁾。經統合分析後指出，綜合各類維生素 (包

含維生素 A、B、C、D、E) 之攝取對胃癌相對風險具有顯著降低效應 ($RR=0.77, 95\% CI 0.71 to 0.83, p=0.00001$)。以次群組分析維生素攝取劑量之影響，結果高劑量組 (9 個研究的維生素攝取量至少高於 4 倍 UL 劑量) 維生素對於胃癌風險無顯著降低作用 ($RR=1.2, 95\% CI 0.99 to 1.44$)；反之，低劑量組 (17 項維生素攝取量低於 UL 劑量的研究) 維生素的補充具有顯著降低胃癌風險的作用 ($RR=0.76, 95\% CI 0.68-0.86, p<0.00001$)。維生素種類方面，維生素 E 補充可顯著降低胃癌風險 ($RR=0.75, 95\% CI 0.67-0.85$)。劑量效應分析指出，維生素 E 10 mg/d 攝取可顯著降低 24% 胃癌風險。以上表示維生素 E 具有降低胃癌風險之益處，但是尚未有明確機制解釋。

(五) 胰臟癌

Peng 等人收納 10 個觀察性研究 (6 病例對照、4 個世代試驗)，分析結果指出飲食維生素 E 攝取最高量相對於攝取最低量，對於胰臟癌的相對風險為 0.81 (0.73-0.89)⁽³³⁾。次群組分析發現不管是病例對照或是世代試驗，維生素 E 攝取量與胰臟癌風險皆呈現顯著負相關性。有文獻指出，雌激素治療與高劑量暴露於雌激素兩者可降低胰臟癌風險顯著相關⁽³⁴⁾，因此認為性別差異在胰臟癌風險中宜列入考慮，但是此研究中未分析性別差異。此外，研究中以歐美族群為主，亞洲與其他族群未納入分析，未來仍需更多研究以強化證據。

(六) 腎臟癌

Shen 等人⁽³⁵⁾收集 13 篇觀察性試驗 (7 病例對照、6 世代研究)，經分析後發現飲食維生素 E 最高量攝取組與最低量攝取組相比較，可顯著降低腎臟癌的相對風險為 0.81 (0.69-0.94)。經次群組分析後，病例對照試驗中，維生素 E 攝取量與腎臟癌風險呈現顯著負相關性，且不受族群或性別所影響，但是在世代追蹤試驗則沒有發現維生素 E 攝取與腎臟癌相對風險有顯著相關。

(七) 大腸直腸癌

Dong 等人收納 11 個病例對照實驗⁽³⁶⁾，大腸直腸癌病患和對照組 (健康成人) 相比較，其血清維生素 E 濃度顯著較低 (加權平均差 $-2.994\mu\text{mol/L}$, 95%CI $-4.395 to -1.593$)，血清維生素 E 濃度

較低可能是大腸直腸癌的危險因子，兩者的因果關係尚無法釐清，未來仍需要前瞻性世代研究評估血清維生素 E 對大腸直腸癌的風險。

（八）子宮頸腫瘤

Hu 等人收集 15 篇病例對照試驗⁽³⁷⁾，高量維生素 E 與最低量維生素 E 相比，可顯著降低子宮頸腫瘤風險（OR = 0.58, 95% CI 0.47-0.72）。次群組分析指出，維生素 E 攝取或血液維生素 E 濃度皆與子宮頸腫瘤風險呈現負相關。以次群組分析不同類型的子宮頸腫瘤與維生素 E 的關係，結果最高攝取量（或血清濃度）的維生素 E 可以降低子宮頸腫瘤（OR = 0.53, 95% CI = 0.39-0.73）和子宮頸內上皮腫瘤（cervical intraepithelial neoplasia）（OR = 0.54, 95% CI = 0.43-0.70）兩種癌症風險。換句話說，補充足夠的維生素 E 可能會減少子宮頸腫瘤的風險，然而仍需更多高品質的隨機對照試驗和前瞻世代追蹤研究來進一步驗證。

根據 Xiong 等人⁽³⁸⁾於 2023 發表的傘型綜論，其結論以三種層面闡明維生素 E 與癌症的關係。

（1）維生素 E 補充：與膀胱癌的發生率呈負相關，但是對卵巢癌風險沒有影響。（2）總維生素 E 攝取量：同樣地對卵巢癌沒有影響外，其他癌症如膠質瘤、胰臟癌和膀胱癌都與總維生素 E 攝取量呈負相關。（3）血清 α -生育醇濃度：與膀胱癌、結直腸癌、和前列腺癌之健康結果存在保護性關聯。以上說明了維持體內足量的維生素 E 有益於健康。

結 論

維生素 E 應用於 NAFLD 輔助治療可有效改善肝功能生化指標（AST 與 ALT 活性），因此可考慮作為 NAFLD 在治療上的輔助劑，建議劑量 800 IU/d RRR- α -生育醇。

由於維生素 E 應用於特定疾病之預防或治療所採用劑量通常頗高，因此考慮到維生素 E 補充與其他營養素的交互作用，與個體差異（年齡、血壓）以及生活習慣（如抽菸、喝酒、吃藥）都可能引發潛在傷害，因此仍需小心服用。

維生素 E 補充在腎衰竭部分或許可以改善腎功能指標，但是在延緩病程與降低死亡率方面仍欠缺有力證據。維生素 E 補充在預防整體癌症風險方面，並無顯著影響。但是在個別癌症風險之影響，

大部分觀察性實驗發現血清維生素 E 濃度與癌症發生風險呈現負相關性，暗示維生素 E 攝取應具有保護作用。但是曾有文獻指出年齡大於 50 歲男性，每天補充維生素 E 400 IU 長達 7-12 年，與未補充組相比，有較高的前列腺癌發生率（HR 1.17, 99% CI 1.004-1.36, $p = 0.008$ ）⁽³⁹⁾。有鑒於此，對於維生素 E 的補充劑量仍需要進一步評估其可能的負面效應，因此建議平日從飲食適當攝取足夠維生素 E 以維持血清維生素 E 濃度，可視為安全的保健之道。

參考第八版「國人膳食營養素參考攝取量」，每天維生素 E 的足夠攝取量為 12 mg⁽⁴⁰⁾。根據 2017~2020 期間「國民營養健康狀況變遷調查」的成果報告，國人的維生素 E 營養狀況於 19-44 歲成年人血清缺乏率僅 0.01%，75 歲以上老年/女性血清維生素 E 缺乏率平均 0.26%⁽⁴¹⁾，整體而言維生素 E 營養缺乏率不高，建議國人在飲食上可再稍加用心於攝取富含維生素 E 的食物，尤其年紀較長者，因為食物總攝取量減少，更需要增加營養素密度高之食物，透過平日飲食維持足夠的血清維生素 E 濃度以確保健康。

致 謝

不適用

資 金

不適用

作者貢獻

蕭慧美負責撰寫及投稿。投稿內容為作者閱讀並認可的完稿。

利益衝突

無

參考文獻

1. O' Brien SK, Malacova E, Sherriff JL, Black LJ. The Prevalence and Predictors of Dietary Supplement Use in the Australian Population. *Nutrients*. 2017;9:1154.

2. Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV. et al. Dietary supplement use in the United States, 2003-2006. *J. Nutr.* 2011;141:261-266.
3. Lin JR, Lin YS, Kao MD, Yang YH, Pan WH. Use of supplements by Taiwanese adults aged 19-44 during 2005-2008. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20(2):319-326.
4. Chen SY, Lin JR, Chen TH, Guo SG, Kao MD, Pan WH. Dietary supplements usage among elderly Taiwanese during 2005-2008. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011; 20:327-336.
5. Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani, S. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int.* 2018;38 (Suppl. 1):47-51.
6. Townsend SA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease in 2016. *Br Med Bull* 2016;119:43-56.
7. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24:908-922.
8. Abe RAM, Masroor A, Khorochkov A, et al. The role of vitamins in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Cureus.* 2021;13(8):e16855.
9. Vadarlis A, Antza C, Bakaloudi DR, et al. Systematic review with meta-analysis: The effect of vitamin E supplementation in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36: 311-319.
10. Cicero AFG, Colletti A, Bellentani S. Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence. *Nutrients.* 2018;10:1153.
11. Chalasani N, Younossi Z, LaVine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
12. Abdel-Maboud M, Menshawy A, Menshawy E, Emara A, Alshandidy M, Eid M. The efficacy of vitamin E in reducing non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1-18.
13. Vogli S, Naska A, Marinou G, Kasdagli MI, Orfanos P. The Effect of vitamin e supplementation on serum aminotransferases in non-alcoholic fatty liver disease (nafld): a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2023;15:3733.
14. Komolafe O, Buzzetti E, Linden A, et al. Nutritional supplementation for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7:CD013157.
15. Poonyam P, Kritsanaviparkorn C, Chommitree P, So-odcharoen A. The effects of combined vitamin E and C for treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022;23:2891-2899.
16. Amanullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Postgrad Med J.* 2019;95: 601-611.
17. Usman M, Bakhtawar N. Vitamin E as an adjuvant treatment for non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Cureus.* 2020;12:e9018.
18. Luo Q, Wei R, Cai Y, Zhao Q, Liu Y and Liu WJ. Efficacy of off-label therapy for non-alcoholic fatty liver disease in improving non-invasive and invasive biomarkers: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Med.* 2022;9:793203.
19. Mazhar IJ, Yasir M, Sarfraz S, et al. Vitamin E and pioglitazone: a comprehensive systematic review of their efficacy in non-alcoholic fatty liver disease. *Cureus.* 2023;15:e43635.
20. Kaur N, Goyal G, Garg R, Tapasvi C, Chawla S, Kaur R. Potential role of noninvasive biomarkers during liver fibrosis. *World J. Hepatol.* 2021;13:1919-1935.
21. Podszun MC, Frank J. Impact of Vitamin E on redox biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease. *Redox Biol.* 2021;42:101937.
22. Pirhadi-Tavandashti N, Imani H, Ebrahimipour-Koujan S, Samavat S, Hakemi MS. The effect of vitamin E supplementation on biomarkers of endothelial function and inflammation among hemodialysis patients: A double-blinded randomized clinical trial. *Complement. Ther Med.* 2020; 49:102357.
23. Bayés B, Pastor MC, Bonal J. et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18:106-112.
24. Colombijn JMT, Hooft L, Jun M et al. Antioxidants for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023;11. Art. No.: CD008176.
25. Bolognani D, Cernaro V, Gembillo G, Baggetta R, Buemi M, D' Arrigo G. Antioxidant agents for delaying diabetic kidney disease progression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;12: e0178699.
26. O' Connor EA, Evans CV, Ilev I, et al. Vitamin, mineral, and multivitamin supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force (Internet). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2021. Report No.: 21-05278-EF-1.
27. Zhang W, Jiang J, He Y. et al. Association between vitamins and risk of brain tumors: A systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Front. Nutr.* 2022;9:935706.
28. Huang J, Weinstein SJ, Kitahara CM, et al. prospective study of serum metabolites and glioma risk. *Oncotarget.* 2017;8:70366-77.
29. Loh WQ, Youn J, Seow WJ. Vitamin E Intake and Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;

- 15:14.
30. Zhu YJ, Bo YC, Liu XX, Qiu CG. Association of dietary vitamin E intake with risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017; 26:271-277.
 31. Cortés-Jofré M, Rueda JR, Asenjo-Lobos C, Madrid E, Bonfill Cosp X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 3. Art. No.:CD002141.
 32. Kong P, Cai Q, Geng Q, Wang J, Lan Y, Zhan Y, Xu D. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies. *PLoS One.* 2014;9:e116060.
 33. Peng L, Liu X, Lu Q, Tang T, Yang Z. Vitamin E intake and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Med Sci Monit.* 2015;21:1249-55.
 34. Lee E, Horn-Ross PL, Rull RP, Neuhausen SL, Anton-Culver H, Ursin G, Henderson KD, Bernstein L. Reproductive factors, exogenous hormones, and pancreatic cancer risk in the CTS. *Am J Epidemiol.* 2013;178:1403-13.
 35. Shen C, Huang Y, Yi S, Fang Z, Li L. Association of vitamin E Intake with reduced risk of kidney cancer: a meta-analysis of observational studies. *Med Sci Monit.* 2015;21:3420-3426.
 36. Dong Y, Liu Y, Shu Y et al. Link between risk of colorectal cancer and serum vitamin E levels: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7470.
 37. Hu X, Li S, Zhou L, Zhao M, Zhu X. Effect of vitamin E supplementation on uterine cervical neoplasm: A meta-analysis of case-control studies. *PLoS ONE* 2017;12:e0183395.
 38. Xiong Z, Liu L, Jian Z et al. Vitamin E and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Nutrients.* 2023;15:3301.
 39. Lippman SM, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39-51.
 40. Ministry of health and welfare, 8th DRI <https://health99.hpa.gov.tw/m8287> · Jan 2024 Announcement. (Jan 2024 research).
 41. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/15562/File_18775.pdf · May 2022 Announcement. (Jan 2024 research).

成人補充維生素 E 對於慢性病之預防或延緩及治療 效果：實證營養研究綜論（二）

蕭慧美*

嘉南藥理大學保健營養系

(收稿日期：113 年 02 月 17 日。接受日期：113 年 09 月 13 日)

摘要 維生素 E 是人體重要的脂溶性抗氧化維生素，同時也是常見的營養補充劑。維生素 E 應用於非酒精性脂肪肝疾病 (Nonalcohol-related fatty liver disease, NAFLD) 的輔助治療可有效改善肝功能生化指標如 AST 和 ALT 活性，建議劑量約為 800 IU/d RRR- α -生育醇 (約 536 mg/d)。由於維生素 E 劑量較高，宜考慮到維生素 E 補充可能引發的潛在傷害，因此仍需小心服用並注意不良副作用之發生。透析的腎衰竭病患服用含維生素 E 的抗氧化劑或許可以改善腎功能，不過在延緩病程與降低死亡率方面仍欠缺有力證據。維生素 E 補充在預防整體癌症風險方面，雖無顯著影響，但是在大部分觀察性實驗發現，血清維生素 E 濃度與個別癌症 (如前列腺癌、腦腫瘤、胃癌、結直腸癌等) 之發生風險呈現負相關性，表示維持血液維生素 E 具有保護作用。然而維生素 E 的最佳補充劑量及其可能的負面效應仍需要進一步評估，因此若非特定疾病之預防，可藉由平日飲食中適當攝取足夠維生素 E 以維持血清維生素 E 濃度，可視為較佳的保健之道。

關鍵字：成人、維生素 E、慢性病、實證綜論、統合分析

* 通訊作者：蕭慧美

通訊地址：台南市仁德區二仁路一段 60 號嘉南藥理大學保健營養系

電話：06-2664911 ext 3417

電子郵件：mei@mail.cnu.edu.tw