

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.003

微量元素及叶酸、维生素 B₁₂ 与复发性口腔溃疡的关系*童书青¹, 王晓阳², 张炳昌^{1△}

(山东大学附属省立医院:1. 临床医学检验部;2. 口腔科, 济南 250021)

摘要:目的 探讨微量元素及叶酸、维生素 B₁₂ 与复发性口腔溃疡(ROU)的关系。方法 选取该院收治的 76 例 ROU 患者作为 ROU 组, 选取同期 76 例口腔检查健康者作为对照组, 对两组血清中锌(Zn)、铁(Fe)、铜(Cu)、叶酸、维生素 B₁₂ 及超氧化物歧化酶(SOD)水平进行比较, 并研究 ROU 与上述指标的关系。结果 ROU 组血清 Zn、Fe、叶酸、维生素 B₁₂ 及 SOD 水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); ROU 组与对照组血清 Cu 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 ROU 患者存在明显的微量元素及叶酸、维生素 B₁₂ 水平异常, ROU 与上述指标有密切关系。

关键词:复发性口腔溃疡; 微量元素; 叶酸; 维生素 B₁₂

中图分类号: R781.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)12-1704-03

Study on the relationship between the trace elements, folic acid, vitamin B₁₂ and recurrent oral ulcer*

TONG Shuqing¹, WANG Xiaoyang², ZHANG Bingchang^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Stomatology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the trace elements, folic acid, vitamin B₁₂ and recurrent oral ulcer (ROU). **Methods** A total of 76 patients with ROU treated in the hospital were selected as case group and 76 healthy volunteers were selected as the control group. The levels of serum Zn, Fe, Cu, folic acid, vitamin B₁₂ and superoxide dismutase (SOD) were compared between the two groups, and the relationship between ROU and the above indicators was studied. **Results** The serum levels of Zn, Fe, folic acid, vitamin B₁₂ and SOD in the case group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum Cu level between case group and control group ($P > 0.05$). **Conclusion** ROU patients had obvious trace elements and abnormal levels of folic acid and vitamin B₁₂, and ROU was closely related to the above indicators.

Key words: recurrent oral ulcer; trace elements; folic acid; vitamin B₁₂

复发性口腔溃疡(ROU)是口腔科常见疾病之一, 该病具有长期性、反复性, 多见于唇、颊及舌的黏膜部位, 且较顽固。虽然 ROU 具有自限性, 但其发病过程中对患者造成的不适感极其突出, 严重影响患者的言语及进食。ROU 具体致病原因及机制目前没有明确定论, 有可能与自身免疫(细胞免疫及体液免疫)、遗传及机体感染等因素有关^[1]。临床上通过对 ROU 患者补充微量元素和维生素辅助治疗可起到一定效果, 但缺乏相应的理论依据。本研究通过探讨血清中锌(Zn)、铁(Fe)、铜(Cu)、叶酸、维生素 B₁₂ 及超氧化物歧化酶(SOD)水平与 ROU 的关系, 为 ROU 的临床治疗提供理论依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 6 月至 2017 年 10 月本院门诊确诊的 ROU 患者 76 例作为 ROU 组, 男 38 例, 女 38 例, 年龄 21~59 岁。另收集同期在本院口

腔检查健康者 76 例作为对照组, 男 39 例, 女 37 例, 年龄 24~60 岁。两组研究对象性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)至少有 2 次 ROU 发病史;(2)发作具有自限性和周期性;(3)溃疡处边缘水肿, 中央发黄且凹陷, 患者有明显的疼痛感觉。

1.2.2 排除标准 (1)合并其他口腔疾病患者;(2)有 ROU 家族史患者;(3)伴有贫血等其他全身性疾病患者;(4)近 24 h 内使用过镇痛药者;(5)妊娠期妇女及肿瘤患者^[2]。

1.3 方法 两组研究对象禁食 8~12 h, 清晨空腹采集静脉血 3 mL, 3 200 r/min 离心 12 min 后分离血清。Zn、Fe、Cu、SOD 由贝克曼 AU5831 全自动生化分析仪检测, 叶酸、维生素 B₁₂ 由贝克曼 DXI800 全自动化学发光分析仪检测, Zn、Cu 试剂由北京九强生物

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81000731);山东省自然科学基金资助项目(ZR2016HM52)。

作者简介:童书青,女,技师,主要从事临床生物化学检验方面的研究。△ 通信作者,E-mail:zhangbingchangb@163.com。

技术股份有限公司提供, Fe、叶酸、维生素 B₁₂ 试剂由贝克曼库尔特实验系统有限公司提供, SOD 试剂由福建福缘生物科技有限公司提供。本研究使用的检测方法均采用实验室常规推荐方法, 参加原卫生部临床检验中心或山东省临床检验中心的质量控制评价与质量控制能力验证合格。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ROU 组与对照组血清 Zn、Fe、Cu 水平比较 见表 1。ROU 组血清 Zn、Fe 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组血清 Cu 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 ROU 组与对照组血清 Zn、Fe、Cu 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	<i>n</i>	Zn	Fe	Cu
ROU 组	76	13.67 ± 1.18	12.63 ± 6.39	16.70 ± 3.95
对照组	76	15.57 ± 1.00	21.26 ± 8.21	16.53 ± 2.02
<i>t</i>		-10.66	-7.24	0.346
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.730

2.2 ROU 组与对照组血清叶酸和维生素 B₁₂ 水平比较 见表 2。ROU 组血清叶酸和维生素 B₁₂ 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 ROU 组与对照组血清叶酸和维生素 B₁₂ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	叶酸 (ng/mL)	维生素 B ₁₂ (pg/mL)
ROU 组	76	6.23 ± 1.15	289.01 ± 160.19
对照组	76	10.36 ± 1.94	418.08 ± 161.85
<i>t</i>		-15.97	-4.94
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 ROU 组与对照组血清 SOD 水平比较 ROU 组血清 SOD 水平 [(158.21 ± 8.28) U/mL] 低于对照组 [(187.11 ± 10.13) U/mL], 差异有统计学意义 ($t = -12.28, P < 0.05$)。

3 讨 论

ROU 在人群中发病率有逐年增多的趋势, 且患者口腔不适感极其突出, 严重影响患者的日常工作和生活, 故口腔科对于 ROU 的诊治特别重视。另外, ROU 患者病程一般较长, 可迁延多年, 甚至发生癌变, 因此对 ROU 的预防及治疗显得尤为重要^[3]。

Zn、Fe、Cu 是临床常规检查的微量元素, 其对维持重要内分泌器官及机体自身免疫功能有重要意义。Zn 是人体内重要的营养素, 是维持人体正常生长发育所必需的微量元素。本研究结果显示, ROU 患者血清 Zn 水平明显下降, 说明 Zn 与 ROU 之间关系密切, 其机制可能是缺乏 Zn 的患者免疫力存在一定缺

陷。此外, Zn 对于维持细胞的稳定性发挥了一定作用, 缺 Zn 可导致机体对局部组织损伤的修复能力减弱, 这些因素都可能导致 ROU 发生^[4]。

Fe 参与机体的各种生命过程, 从细胞氧化机制到向身体细胞运输和供应氧都有 Fe 参与, Fe 是携带氧的色素蛋白, 对于维持局部组织损伤过程中血氧水平有一定价值。此外, Fe 还是机体多种蛋白及酶的组成成分, 对机体氧化还原有重要作用。缺 Fe 可以引起口腔炎, 其主要致病原因是缺铁可以导致口腔上皮萎缩^[5]。本研究结果显示, ROU 患者血清 Fe 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明体内 Fe 缺乏与 ROU 之间有明显关联, 通过调节体内 Fe 水平对 ROU 的预防及治疗有一定意义。

B 族维生素是机体不可缺少的水溶性维生素, 由于其在人体内不能自行合成, 所以必须体外补充。精神紧张、工作压力大、饮食习惯不当或使用某些特定药物, 加之 B 族维生素本身溶于水容易被消耗, 均可导致体内 B 族维生素缺乏。巨幼细胞性贫血是一种大细胞性贫血, 其独特的形态特征是在骨髓中出现异常红细胞前体, 即巨幼红细胞。巨幼细胞性贫血的发病机制十分复杂, 最常见的病因是钴胺素 (维生素 B₁₂) 和叶酸 (维生素 B₉) 缺乏。临床可出现乏力、气短、神经系统症状及口腔症状, 其口腔症状常表现为舌乳头萎缩、口腔黏膜水肿等^[6]。本研究结果表明, ROU 组血清叶酸和维生素 B₁₂ 水平均下降, 均低于对照组, 说明叶酸和维生素 B₁₂ 水平降低可共同促进 ROU 的发生和发展。也有研究表明, 口腔黏膜受损的患者可能存在一定水平的叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏^[7]。因此, 对 ROU 患者进行血清叶酸和维生素 B₁₂ 检测十分必要, 临床上对 ROU 患者适量补充叶酸和维生素 B₁₂ 具有一定意义。此外, 对于巨幼细胞性贫血患者来说, 口腔病变常为其首发症状, 早期诊断对于预防神经系统症状非常重要, 因为这些症状一旦发生, 有时是不可逆转的。因此, 作为口腔科医生, 对 ROU 患者不仅应常规治疗, 而且应监测血清叶酸和维生素 B₁₂ 水平, 以评价 ROU 患者发生巨幼细胞性贫血的风险, 同时在 ROU 患者的诊治上应联合血液科积极治疗巨幼细胞性贫血, 控制其他症状的发生和发展。

ROU 是一种慢性炎症性疾病, 致病原因包括遗传因素、免疫异常和一些其他因素, 如创伤、应激、食物过敏等, 而上述条件均可干扰机体氧化-抗氧化平衡, 促进自由基形成。SOD 是一种广泛分布于各种生物体内的抗氧化酶, 是消除体内超氧阴离子自由基对细胞损害的一种重要金属酶, 可以将人体在新陈代谢过程中产生的有害物质消除, 使机体细胞免受损伤, 是体内的垃圾清道夫。有研究显示, SOD 活性与多种疾病密切相关, SOD 不但有重要生理意义, 还具有治疗疾病的潜力^[8-11]。本研究结果显示, ROU 患者 SOD 水平明显低于对照组, 表明 SOD 在 ROU 的发

生和发展中也有一定作用。体内氧离子自由基增多可促使 ROU 患者口腔溃疡发生,其机制可能是由于氧化作用导致口腔细胞发生破坏,从而引起口腔黏膜损伤,而体内 SOD 可以阻止这一过程发生。Zn 和 Fe 是 SOD 重要的金属辅酶,与 SOD 关系密切。此外,叶酸和维生素 B₁₂ 也可与体内自由基反应,从而保护口腔黏膜免受自由基伤害。Zn、Fe、叶酸及维生素 B₁₂ 缺乏对口腔黏膜的损伤与 SOD 抑制机体细胞氧化从而对抗口腔溃疡的发生可能存在相同的作用靶点,但其具体机制仍有待进一步研究。

目前,临床上关于 ROU 的研究大多集中在免疫及其他机体因素方面,针对微量元素及维生素与 ROU 关系的研究相对较少。本研究就微量元素及叶酸、维生素 B₁₂ 与 ROU 的关系进行研究,结果显示,ROU 患者体内 Zn、Fe、叶酸及维生素 B₁₂ 水平均低于对照组,说明上述指标与 ROU 有密切关系。因此,对 ROU 患者进行微量元素及维生素调节有非常重要的意义。此外,目前临床上治疗 ROU 大多使用免疫调节剂,但免疫调节剂不宜长期使用,且对于儿童患者来说应用免疫调节剂存在一定的不确定因素。因此,进一步研究微量元素及维生素与 ROU 发病机制之间的关系,以开发新的治疗策略是十分必要的。本研究结果提示,Zn、Fe、叶酸及维生素 B₁₂ 用于治疗 ROU 具有良好的前景。此外,本研究结果显示,ROU 患者存在 SOD 水平明显降低,表明 ROU 患者体内抗氧化能力减弱。因此,可将不同的抗氧化剂应用于常规 ROU 的治疗,为 ROU 的治疗提供新的可能性,为 ROU 的临床治疗提供一个崭新的视角。

参考文献

[1] KILIC R, SNDEGHPOUR O, SHAMARDEKANI M R, et al. The most common herbs to cure the most common

oral disease; stomatitis recurrent aphthous ulcer (RAU) [J]. Iran Red Crescent Med, 2016, 18(2): e21694.

- [2] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2012:77-79.
- [3] BROCKLEHURST P, TICKLE M, GLENNY A M, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers)[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12(9): CD005411.
- [4] 马兰. 微量元素缺乏与小儿免疫[J]. 中国临床医生, 2014, 42(8): 10-11.
- [5] SUMATHI K, SHANTHI B, SUBHA PALANEESWARI M, et al. Significance of ferritin in recurrent oral ulceration [J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(3): 14-15.
- [6] 华红, 刘宏伟. 口腔黏膜病学[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2014:83-88.
- [7] UJEVIC A, LUGOVIC-MIHIC L, SITUM M, et al. Aphthous ulcers as a multifactorial problem [J]. Acta Clin Croat, 2013, 52(2): 213-221.
- [8] COSTA N A, GUT A L, AZEVEDO P S, et al. Erythrocyte superoxide dismutase as a biomarker of septic acute kidney injury [J]. Ann Intensive Care, 2016, 6(1): 95-99.
- [9] BASZCZUK A, MUSIALIK K, KOPCZYNSKI J, et al. Hyperhomocysteinemia, lipid and lipoprotein disturbances in patients with primary hypertension [J]. Adv Med Sci, 2014, 59(1): 68-73.
- [10] TANAKA K I, TAMURA F, SUGIZAKI T, et al. Evaluation of lecithinized superoxide dismutase for prevention of acute respiratory distress syndrome in animal models [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 56(2): 179-190.
- [11] KILIÇ R, BAYRAKTAR A C, BAYRAKTAR S, et al. Evaluation of serum superoxide dismutase activity, malondialdehyde, and zinc and copper levels in patients with keratoconus [J]. Cornea, 2016, 35(12): 1512-1515.

(收稿日期:2017-10-12 修回日期:2018-01-28)

(上接第 1703 页)

- [7] 庞文英, 王媛, 银兴贵. 改良悬雍垂腭咽成形术联合鼻腔手术治疗中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的效果[J]. 黑龙江医学, 2015, 39(11): 1225-1226.
- [8] SHINMEI Y, NITTA T, SAITO H, et al. Continuous intraocular pressure monitoring during nocturnal sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(6): 2824-2830.
- [9] 金建平, 常涛. 改良悬雍垂腭咽成形术治疗中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 51 例疗效分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2013, 19(2): 148-150.
- [10] IPEKCI T, CETINTAS G, CELIK O, et al. Continuous positive airway pressure therapy is associated with improvement in overactive bladder symptoms in women with obstructive sleep apnea syndrome [J]. Central Europ J Urol, 2016, 69(1): 78-82.
- [11] 徐红伟, 胡乐农, 赵进. 改良悬雍垂腭咽成形术联合下鼻

甲低温等离子射频消融术治疗重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的疗效和安全性分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(1): 38-40.

- [12] 徐纯栋, 李孟. 用两种术式治疗重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的疗效观察[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(22): 243-244.
- [13] 邓小明, 董阳, 李伟, 等. 改良悬雍垂腭咽成形术治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 274 例[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(6): 127-130.
- [14] 曹海燕, 陆华东. 悬雍垂腭咽成形术治疗 OSAHS 的远期疗效观察[J]. 中华全科医学, 2016, 14(7): 1101-1103.
- [15] 陆华东, 冯学仁, 华锋, 等. 中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者经鼻持续气道正压通气治疗后近期生活质量研究[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(4): 349-351.

(收稿日期:2017-11-12 修回日期:2018-01-28)