

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.06.006

· 临床研究 ·

以复发性口腔溃疡为主要表现的维生素B₁₂缺乏症临床分析

孟文霞¹, 冯璐¹, 资云玲¹, 蒋李懿¹, 李菊兄¹, 周震²

1. 南方医科大学口腔医院黏膜科, 广东 广州 (510280); 2. 南方医科大学口腔医院种植科, 广东 广州 (510280)

【摘要】目的 分析维生素B₁₂(Vitamin B₁₂, VB₁₂)缺乏相关复发性口腔溃疡患者的临床特点及治疗体会,以期提高临床疗效。**方法** 回顾性分析2016年1月—2018年9月15例复发性口腔溃疡患者,结合其临床特点,对其原因进行分析。**结果** 15例复发性口腔溃疡患者均有常规免疫类药物治疗后无缓解。血常规发现红细胞平均体积明显升高,平均红细胞数目及血红蛋白下降,进一步血清学检测后证实维生素B₁₂水平降低,叶酸和铁蛋白含量正常,服用甲钴胺一个月后再次复查口腔情况,15例患者溃疡均未再复发。复查血常规可见红细胞平均体积恢复至正常范围内,与治疗前相比差异具有统计学意义($P < 0.001$);红细胞和血红蛋白较前有所升高并恢复至正常水平,差异也有统计学意义($P < 0.01$);治疗前后血清中维生素B₁₂水平与治疗前相比改善,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。**结论** 维生素B₁₂缺乏症以复发性口腔溃疡症状为主要表现时,口腔医师通过仔细检查病损,详细询问病史,必要时行进一步血清学检测,避免过度使用免疫抑制类药物进行治疗。

【关键词】 复发性口腔溃疡; 维生素B₁₂缺乏; 红细胞平均体积; 血红蛋白; 红细胞

【中图分类号】 R781.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)06-0370-05

【引用著录格式】 孟文霞,冯璐,资云玲,等. 以复发性口腔溃疡为主要表现的维生素B₁₂缺乏症临床分析[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(6): 370-374.

Clinical analysis of vitamin B₁₂ deficiency mainly manifested by recurrent aphthous ulcers MENG Wenxia¹, FENG Lu¹, ZI Yunling¹, JIANG Liyi¹, LI Juxiong¹, ZHOU Zhen². 1. Department of oral mucosa, Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China; 2. Department of implant dentistry, Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

Corresponding author: ZHOU Zhen, Email: 190216900@qq.com, Tel: 0086-20-84408890

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics and treatment experience of Vitamin B₁₂ (VB₁₂) deficient patients with recurrent aphthous ulcers (RAU) to improve the clinical efficacy. **Methods** A retrospective analysis was performed on 15 cases of recurrent oral ulcers from January 2016 to September 2018. The causes were analyzed according to the patients' clinical characteristics. **Results** In total, 15 patients with RAU had no remission after routine immunotherapy. Further clinical examination suggested that vitamin B₁₂ levels were reduced. The erythrocyte mean corpuscular volume (MCV) was significantly increased, and the average number of red blood cells (RBC) and hemoglobin (Hb) levels were decreased. RAU disappeared after vitamin B₁₂ supplementation. Routine blood work showed that the MCV returned to the normal range, which was statistically significant compared with the pretreatment MCV ($P < 0.001$). Vitamin B₁₂ serum levels were significantly higher ($P < 0.001$) than those before treatment. **Conclusion** When the main manifestation of vitamin B₁₂ deficiency is recurrent oral ulcer symptoms, dentists should examine the lesions carefully, inquire about the medical history in detail, and perform further serological tests when necessary to avoid the overuse of immunosuppressive drugs for treatment.

【Key words】 Recurrent aphthous ulcers; Vitamin B₁₂ deficiency; Mean corpuscular volume; Hemoglobin; Red blood cells

【收稿日期】 2018-12-19; **【修回日期】** 2019-01-17

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81500850); 国家卫生计生委公益性行业专项(201502018)

【作者简介】 孟文霞, 副主任医师, 博士, Email: 37709882@qq.com

【通信作者】 周震, 主治医师, 硕士, Email: 190216900@qq.com, Tel: 0086-20-84408890

维生素B₁₂缺乏可导致巨幼细胞性贫血、神经系统、消化系统、代谢系统等一系列病变。近年来研究证实,维生素B₁₂缺乏在老年人群中患病率较高^[1],该病起病隐匿,临床表现形式复杂多样,口腔内常见的症状是反复出现的黏膜疼痛,舌乳头广泛萎缩,并伴有不规则充血发红^[2]。复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcers, RAU)是最常见的口腔黏膜疾病,由于其较高的患病率和典型的临床表现特点,容易被黏膜医师诊断。RAU发病原因复杂,免疫、系统性疾病、遗传、感染等因素均可引起。对于复发频繁、症状严重的溃疡多采用全身免疫制剂治疗。临床上约5%~15%的复发性口腔溃疡患者可由维生素B₁₂、叶酸及铁的缺乏引起^[3]。因此,维生素B₁₂缺乏导致的复发性口腔溃疡,由于缺乏对其认识,极易被口腔医生误诊误治。本文结合临床诊治的15例维生素B₁₂缺乏相关性RAU,对其临床表现、血清学检测并结合文献进行分析。

1 资料和方法

1.1 一般资料

15例患者,其中男7例,女8例,年龄35~80岁,平均年龄56岁。以频繁出现口腔溃疡为主要症状就诊于南方医科大学口腔医院黏膜科,病程1个月至十余年。既往史中,患者曾常规使用局部或全身免疫制剂(包括醋酸泼尼松、沙利度胺等药物)治疗口腔溃疡,但溃疡复发症状及复发频率并未减少。系统病史中,患者均否认伴有眼疾、生殖器溃疡、皮肤病损等,生活规律,无烟酒等不良嗜好。

1.2 方法

回顾性分析2016年1月—2018年9月15例复发性口腔溃疡患者的主要临床表现、体征、既往病史、血清维生素B₁₂水平、血常规等辅助检查、治疗方案及效果,并对其原因进行分析。

1.3 统计学分析

数据表示为 $\bar{x} \pm s$,采用SPSS 17.0软件进行数据分析,患者治疗前后血液指标变化比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

15例复发性口腔溃疡患者中50岁以下4例,50岁以上11例,男女比例相当。全身性系统病史

中,4例已确诊有高血压并长期服用降压药病史,5例伴有不同程度萎缩性胃炎或胃糜烂病史,1例有糖尿病史,1例出现手脚麻木伴无力2个月。临床检查:口腔溃疡多位于舌缘、口底、唇部、软腭后份等部位,呈多发性,溃疡数目达3个以上,直径1~2 mm大小,上覆黄白色伪膜,溃疡周缘充血明显,即符合复发性阿弗他溃疡红、黄、凹、痛的典型特征。患者病程1个月至十余年不等,且溃疡复发呈逐渐加重趋势。仔细检查发现,其中12例患者还同时伴有不同程度舌黏膜丝状、菌状乳头的萎缩发红。15例患者中有2例(13.33%)出现肢体无力、纳差消瘦症状,1例(6.67%)伴有四肢麻木,明显贫血貌的有6例(40%)。

2.2 辅助检查

患者血常规检查示:红细胞(red blood cells, RBC)波动于 $(1.96 \sim 4.01) \times 10^{12}/L$,平均 $(3.02 \pm 1.23) \times 10^{12}/L$;血红蛋白(hemoglobin, HGB)波动于82~126 g/L,平均 $(112.40 \pm 33.77)g/L$;红细胞平均体积(mean corpuscular volume, MCV)100~128.5 fL,平均值 $(113.71 \pm 21.48) fL$,血小板及白细胞未见明显异常。血清维生素B₁₂在105 pmol/L以下,1例小于<37 pmol/L,血清中叶酸及铁蛋白均在所检测医院的标准范围内。

2.3 诊断及治疗

参照国内外诊断标准,若血清维生素B₁₂水平低于150 pg/mL($pmol/L = 0.739 pg/mL$)时可确诊维生素B₁₂缺乏症^[2]。因此,15例患者根据上述检测结果均存在血清中维生素B₁₂缺乏的表现。于是改变常规治疗方法,予以患者口服甲钴胺(卫材中国药业有限公司)0.5 mg每日3次,康复新液(四川好医生攀西药业有限公司)含服3次/d,每次10 mL。溃疡好转后康复新停用,甲钴胺连续用药一个月后再次复查口腔情况,15例患者溃疡均未再复发,口腔黏膜疼痛症状消失。复查血常规可见MCV明显降低,恢复至正常范围内,与治疗前相比具有统计学意义($P < 0.001$)。RBC和HGB较前有所升高并恢复至正常水平($P < 0.01$)。治疗前后血清中维生素B₁₂水平与治疗前相比改善具有统计学意义($P < 0.001$),血清铁蛋白、叶酸含量未见明显变化(表1)。

3 典型病例

3.1 病例1

患者,男,50岁,因口腔反复长溃疡近10年,半

表1 甲钴胺治疗一个月前后血液指标变化
Table 1 Changes in blood indicators before and after treatment with methyl cobalt

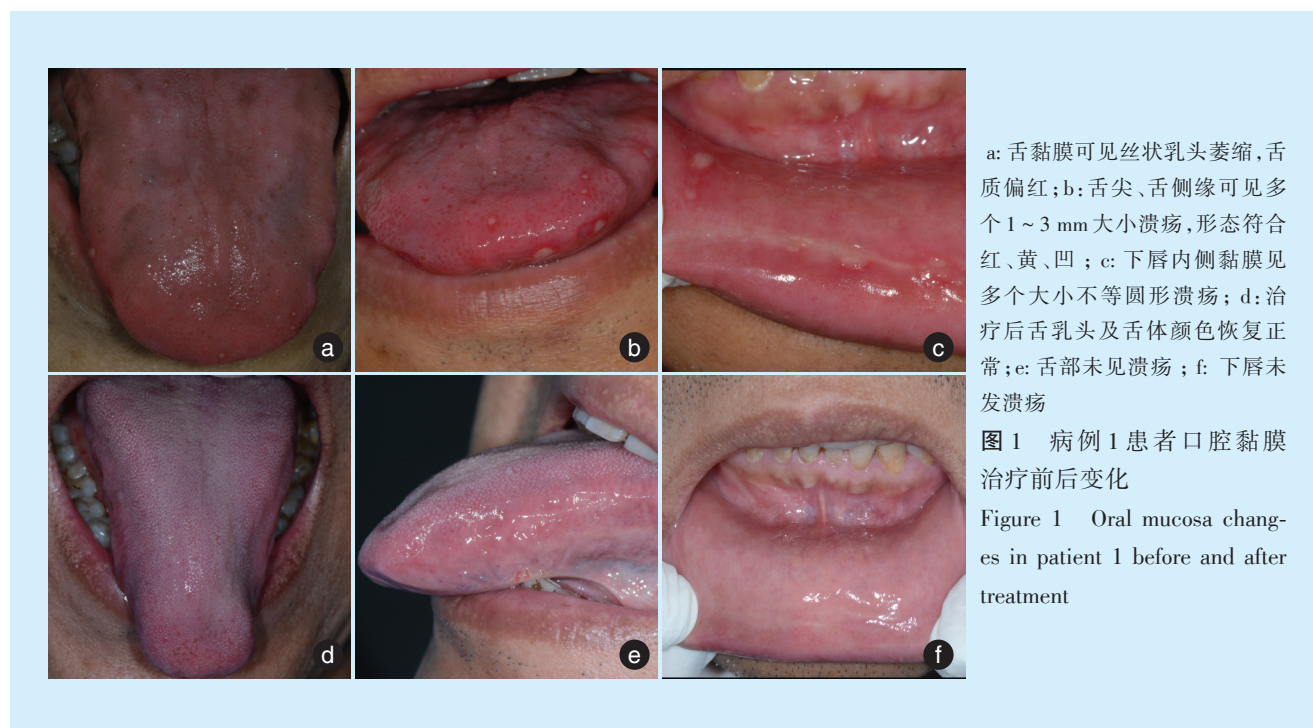
组别	例数	RBC(/L)	HGB(g/L)	MVC(fL)	维生素B ₁₂ (pmol/L)
治疗前	15	3.02 ± 1.23	112.40 ± 33.77	113.71 ± 21.48	63.05 ± 40.81
治疗后	15	4.42 ± 1.49	136.87 ± 30.70	95.93 ± 16.58	184.60 ± 37.73
t值		-6.312	-4.278	5.525	-33.234
P值		<0.001	0.001	<0.001	<0.001

月复发一次,每次持续7~10 d,疼痛明显,曾诊断为复发性阿弗他溃疡。治疗给予醋酸泼尼松 15 mg 口服,每日一次,连续服用一周,溃疡疼痛好转,面积缩小,但停药后仍旧频繁复发,之后加用沙利

度胺 25 mg 口服,每日一次,溃疡复发频率无明显改善。自发病以来患者无明显神经系统症状,仅感觉疲乏无力,胃口稍差,神志清,无消化不良、腹泻等消化道症状。否认其它系统病史药敏史。

查体:双侧舌缘及舌腹、下唇黏膜见 1 mm 大小溃疡,呈满天星样分布,溃疡形态符合红、黄、凹、痛的特征,充血明显,舌乳头轻度萎缩(图1)。皮肤无明显色素沉着改变。血常规检查:RBC $2.54 \times 10^{12}/L$, HGB 114 g/L, MCV 128.5 fL, MCH 44.8 (27.0~34.0) pg。临床印象:①复发性阿弗他溃疡 ②萎缩性舌炎。

进一步完善血清中维生素B₁₂、叶酸、铁蛋白检



查后,结果示:VB₁₂ < 37 pmol/L (133~675 pmol/L), 叶酸 10.89 μg/L, 铁蛋白 201.5 μg/L。

诊断:维生素B₁₂缺乏相关性口腔溃疡;萎缩性舌炎。

治疗过程:给予口服甲钴胺0.5 mg,每日三次,连续服用一个月后复查口内黏膜完全正常,患者自述溃疡未再持续复发。复查血清中维生素B₁₂位于所检测的正常范围内。

3.2 病例2

患者,男,35岁,因口腔反复溃疡4年就诊,患者数年来频繁发作溃疡,无明显间隔,外院多次治疗无好转。近来自觉手脚逐渐无力,伴麻木,体重下降明显。否认其它系统病史及药敏史。

查体:舌背黏膜充血,舌前1/3丝状乳头及菌状乳头萎缩,下前牙龈、软腭后份见成簇的大小不等溃疡,大小约直径2~5 mm,符合红、黄、凹、痛(图2)。

血常规检查:RBC $3.24 \times 10^{12}/L$, HGB 126 g/L, MCV 114.0 fL, MCH 38.8 (27.0~34.0) pg。临床印象:复发性阿弗他口腔溃疡,进一步完善血清中维生素B₁₂、叶酸、铁蛋白检查后,结果示:VB₁₂ < 61 pmol/L (138~652 pmol/L), 叶酸 12.78 μg/L, 铁蛋白 145.5 μg/L。

诊断:维生素B₁₂缺乏相关性口腔溃疡。

治疗过程:给予口服甲钴胺0.5 mg,每日三次,连续服用一个月后复查口内黏膜完全正常,患者自述溃疡未再持续复发,手脚无力、麻木症状消



a: 舌体颜色偏红; b: 41 对于唇侧牙龈见 1 mm 大小溃疡; c: 软腭后份见多个大小不等溃疡面; d: 舌体颜色恢复正常; e: 治疗后下前牙龈溃疡愈合; f: 软腭后份溃疡愈合

图2 病例2患者口腔治疗前后表现

Figure 2 Oral mucosa changes in patient 2 before and after treatment

失。复查血清中维生素 B₁₂ 恢复正常水平。

4 讨论

维生素 B₁₂ 是维持人体生命活动不可缺少的一种维生素,机体不能主动合成,主要靠外源性食物摄入。在吸收环节出现异常均有可能造成维生素 B₁₂ 缺乏,严重者常导致不可逆性神经损害。近年来,此类患者呈逐年上升趋势,中老年人多见^[4]。饮食结构不合理、HP 感染继发的慢性胃病^[5]、糖尿病长期服用二甲双胍^[6-7]、克罗恩病等炎症肠病^[8-10]、帕金森病等均为维生素 B₁₂ 缺乏的高危因素。临床表现多样,患者往往因为首发症状不同而就诊不同的科室。早期可出现疲劳、厌食,神经系统出现四肢末端感觉异常等,此阶段易被忽视。随着病情发展可出现巨幼细胞性贫血、皮肤黏膜色素沉着、精神抑郁、幻想、腹泻的消化道症状。其中口腔黏膜可作为维生素 B₁₂ 缺乏的首发部位。已有研究表明在口腔科就诊的维生素 B₁₂ 缺乏症中,发现 88% 患者的舌黏膜出现了呈线状、不规则块状或弥散状的红斑,因此,作者得出结论,认为口腔黏膜不规则红斑的出现,可能是维生素 B₁₂ 缺乏者的特征性表现^[2]。另有一项研究表明^[11],在维生素 B₁₂ 缺乏的儿童患者中,口腔内龋齿及牙龈疾病的发生率随之上升。本研究中 15 例成年患者均以复发性口腔溃疡为首发且主要症状,仔细检查后发现其中 12 例患者同时伴有不同程度

舌乳头萎缩发红。因此,发生于特定人群的复发性口腔溃疡亦有可能作为维生素 B₁₂ 缺乏的特征性表现,但今后尚需扩大样本量进一步证实此结论。

血清总维生素 B₁₂ 是诊断维生素 B₁₂ 缺乏最常用的监测指标,目前被临床上广泛应用,但有学者提出,其缺乏相应敏感性,并建议检测血清活性维生素 B₁₂。本研究所纳入的 15 例患者,在血清维生素 B₁₂ 降低的同时,血常规化验结果 MCV、RBC、HGB 相应伴随出现不同程度的变化,对诊断具有一定的提示意义^[12]。本次报道的 15 例患者中,出现 5 例伴有不同程度胃炎、胃糜烂症状,且均为老年患者,初步检测末梢血常规,提示 MCV 值升高, RBC 和 Hb 降低,因此临床上遇到伴随消化系统疾病的 RAU 老年患者,应首先进行血常规的检查,若出现上述指标异常时,要注意进一步排查维生素 B₁₂ 缺乏症的可能。老年人维生素 B₁₂ 缺乏治疗不及时,可导致严重的神经系统症状,随着社会老龄化的加剧,该问题已逐渐受到重视^[13]。当口腔溃疡的充血症状掩盖了舌的红斑充血症状时,临床口腔医师若不能仔细检查、辨认病情,全面询问系统病史,可能导致盲目使用免疫抑制剂,不仅加重患者痛苦,还贻误病情。

有研究发现,维生素 B₁₂ 缺乏患者,口服和肌肉注射维生素 B₁₂ 能达到相同的功效,且在 6 个月时口服治疗较肌肉注射更能维持较高的血清维生素 B₁₂ 浓度^[14-16]。本文中 15 例患者因未伴有其他明显

并发症,均采用口服甲钴胺方式给药,连续治疗1个月后患者血清中维生素B₁₂浓度达到正常水平,且血常规结果MCV、Hb值恢复正常。通过正确的诊断和治疗,即使维生素B₁₂的基线水平很低,在短期内通过口服方式给药也可较快缓解维生素B₁₂缺乏的相关口腔溃疡症状。但治疗效果能否长期维持,有待日后长期观察随访。

综上所述,维生素B₁₂缺乏的相关症状表现多样,治疗不及时将会带来一系列全身不可逆性损害,临床上中老年人以复发性口腔溃疡为主要表现,同时伴有不同程度萎缩性舌炎时,极易被漏诊,口腔医师应提高对该病的认识。通过本研究观察,为防止病情进一步发展,患者得到及时治疗,有必要将血清维生素B₁₂的检测列入老年人群口腔溃疡患者的常规实验室检查项目。

参考文献

- [1] Brito A, Grapov D, Fahrman J, et al. The human serum metabolome of vitamin B-12 deficiency and repletion, and associations with neurological function in elderly adults[J]. J Nutr, 2017, 147(10): 1839-1849.
- [2] Zhou PR, Hua H, Yan ZM, et al. Diagnostic value of oral "beefy red" patch in vitamin B12 deficiency[J]. Ther Clin Risk Manag, 2018, 14: 1391-1397.
- [3] Chiang CP, Yu-Fong CJ, Wang YP, et al. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management[J]. J Formos Med Assoc, 2018, (18): 30743-30745.
- [4] Meziere A, Audureau E, Vairalles SA, et al. B12 deficiency increases with age in hospitalized patients: a study on 14, 904 samples[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014, 69(12): 1576-1585.
- [5] Anitha P, Sasitharan R, Thambarasi T, et al. Vitamin B12 deficiency presenting as pancytopenia and retinopathy in a young boy-Helicobacter pylori, a novel causative agent[J]. Australas Med J, 2014, 7(3): 143-148.
- [6] Fujita S, Kozawa J, Ishibashi C, et al. An impaired awareness of hypoglycemia improved after vitamin B-12 treatment in a type 1 diabetic patient[J]. Intern Med, 2017, 56(11): 1383-1385.
- [7] Niafar M, Hai F, Porhomayon J, et al. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review[J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(1): 93-102.
- [8] Gomollon F, Gargallo CJ, Fernando Munoz JA, et al. Oral cyanocobalamin is effective in the treatment of vitamin B12 deficiency in crohn's disease[J]. Nutrients, 2017, 9(3). doi: 10.3390/nu9030308.
- [9] Schijns W, Homan J, Van Der Meer L, et al. Efficacy of oral compared with intramuscular vitamin B-12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial[J]. Am J Clin Nutr, 2018, 108(1): 6-12.
- [10] Andres E, Zulfiqar AA, Serraj K, et al. Systematic review and pragmatic clinical approach to oral and nasal vitamin B12 (cobalamin) treatment in patients with vitamin B12 deficiency related to gastrointestinal disorders[J]. J Clin Med, 2018, 7(10). doi: 10.3390/jcm7100304.
- [11] Hugar SM, Dhariwal NS, Majeed A, et al. Assessment of vitamin B12 and its correlation with dental caries and gingival diseases in 10-to 14-year-old children: a cross-sectional study[J]. Int J Clin Pediatr Dent, 2017, 10(2): 142-146.
- [12] Verma D, Chandra J, Kumar P, et al. Efficacy of oral methylcobalamin in treatment of vitamin B12 deficiency anemia in children[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(12): e26698.
- [13] Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B-12 deficiency: recognition and management[J]. Am Fam Physician, 2017, 96(6): 384-389.
- [14] Masucci L, Goeree R. Vitamin B12 intramuscular injections versus oral supplements: a budget impact analysis [J]. Ont Health Technol Assess Ser. 2013, 13(24), 1-24.
- [15] Vitetta L, Zhou J, Manuel R, et al. Route and type of formulation administered influences the absorption and disposition of vitamin B₁₂ levels in serum [J]. J Funct Biomater. 2018, 9 (1). doi:10.3390/jfb9010012.
- [16] Sezer RG, Bozaykut A, Akoglu HA. The efficacy of oral vitamin B12 replacement for nutritional vitamin B12 deficiency[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(2): e69-e72.

(编辑 罗燕鸿,殷操)

• 短讯 •

第24届国际口腔颌面外科大会在巴西召开

2019年5月21—24日在巴西里约热内卢举行了第24届(2019年)国际口腔颌面外科学术大会。大会共有来自世界各地的2 000多名专家学者参加。大会就口腔颌面-头颈肿瘤、颌面外科、缺损修复、正颌与美容外科、唇腭裂、牙槽外科与神经损伤、牙种植、颞下颌关节疾病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、口腔病理、研究与新技术等专题进行了广泛的交流和沟通。据不完全统计,大会学术交流形式有大会专题发言,共250场次;口头报告,共715人次和电子壁报70多篇。其中,中国大陆大会专题发言和口头报告38人次,香港地区8人次和台湾地区7人次。

本次大会内容丰富,新技术新理论得到推广,新材料新仪器设备纷纷亮相。该会每两年一次,之前在中国上海、澳洲墨尔本和中国香港等地分别举办过。第25届国际口腔颌面外科大会将于2021年9月1—4日在苏格兰格拉斯哥举行。

中山大学孙逸仙纪念医院口腔科 陈伟良