

学及防治提供重要的线索。所以加强妇女 HPV 的检查,了解 HPV 感染及本地区 HPV 亚型的分布情况,对于发现 HPV 感染的高危人群,要积极随访、有效控制、及早治疗。对本地区常见、多见的亚型提供疫苗防治的理论基础,为有效防治宫颈上皮内瘤样病变和降低宫颈癌的发病率,具有积极的意义。

参考文献

- [1] 刘聪,宋小婕,胡婷,等.鄂中地区 8136 例妇女 HPV 感染导流杂交法亚型检测的临床意义[J].医学分子生物学杂志,2010,7(5):425-429.
- [2] 王晓静,刘玉玲. HPV 分型检测在宫颈癌前病变筛查中的应用价值[J].医学论坛杂志,2008,29(1):29-30.
- [3] 汪欣,赵素萍,魏建威.福州地区 935 例妇女 HPV 感染情况的分析[J].分子诊断与治疗杂志,2011,3(1):90-92.
- [4] 刘筑玉,李建梅,范燕红,等.432 例 HPV 检测结果和宫颈病变的关系分析[J].中国妇幼保健,2009,24(14):1919-1920.
- [5] 李毅坚,王成,袁健生,等.佛山市南海区妇女子宫颈人乳头状瘤病毒感染现状及相关因素分析[J].现代医院,2011,11(1):97-99.
- [6] Peltie G,Bari M,Lancu G,et al. Human papilloma virus and cervical cancer.

· 经验交流 ·

检测胃食管反流病患者治疗期维生素 B₁₂ 和血清铁的水平及意义

杨燕¹,徐金莲¹,蒋锐²

(湖北省荆门市第一人民医院:1. 检验科;2. 血液科,湖北荆门 448100)

摘要:目的 检测胃食管反流病(GERD)患者治疗期间维生素 B₁₂ 和血清铁水平,探讨其在抗胃酸治疗中的意义。方法 对本院 2011~2013 年收治的 45 例 GERD 患者和 57 例健康体检者进行研究,分别在治疗前,治疗 6 个月、12 个月、18 个月及 24 个月后采血用全自动生化分析仪检测两组中维生素 B₁₂ 和血清铁水平,然后进行统计学分析。结果 GERD 患者治疗 24 个月后维生素 B₁₂ 为 (300.91±74.17) pg/mL,比对照组 [(397.13±28.38) pg/mL] 低 ($P<0.05$); 血清铁水平与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 GERD 患者在长期抗胃酸治疗时应注意维生素 B₁₂ 水平和血清铁检测,以避免在病程中增加贫血的风险。

关键词:胃食管反流病; 质子泵抑制剂; 维生素 B₁₂; 血清铁; 贫血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.13.060

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2014)13-1797-03

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease,GERD)发病率高,常见症状群是指胃内容物反流入食管引起的烧心、反酸为典型症状,还可出现其他相关症状,如:慢性咳嗽、咽喉炎、哮喘、气管炎、胸疼等^[1]。在 GERD 患者治疗上会使用抗胃酸药物来改善症状,最常见的就是质子泵抑制剂或组胺-2 受体拮抗剂。近期有研究发现,长期使用抗胃酸药物会引起成人贫血的发生,其中以血红蛋白的减少和血细胞比容的下降为主^[2],其贫血原因尚未形成定论,国内更是缺少长期相关报道。本研究检测长期使用抗胃酸药物的 GERD 患者中维生素 B₁₂ 和血清铁的水平,并探讨他们之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011~2013 年收治的 45 例 GERD 患者作为研究对象,为 GERD 患者组,入选条件的病例均符合临床症状、内镜和病理组织标准,同时排除相关慢性疾病如贫血、糖尿病、病毒性肝炎、甲状腺功能异常、癌症和服用维生素 B₁₂ 和铁剂或其他复合维生素的患者。45 例 GERD 患者组中,男 29 例,女 16 例,平均年龄 48.2 岁(24~68 岁)。同期选取 57 例健

vical preinvasive disease[J]. J Med Life, 2009,2(2):373-377.

- [7] 赵健,杨英捷,廖秦平. 导流杂交基因芯片技术在人乳头状瘤病毒分型检测中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志,2006,29(12):1148-1151.
- [8] 彭永排,林仲秋,陆晓楣,等. 广州市 1285 例志愿者宫颈人乳头瘤病毒感染调查[J]. 国际医药卫生导报,2010,16(1):101-104.
- [9] Sastellsague X,Klaustermeier J,Carrilho C,et al. Vaccine-related HPV genotypes in women with and without cervical cancer in Mozambique: burden and potential for prevention[J]. Int J Cancer,2008,122(8):1901-1904.
- [10] An HJ,Cho NH,Lee SY,et al. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus(HPV)genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method[J]. Cancer,2003,97(15):1672-1680.
- [11] Ho GY,Bierman R,Beardsley L,et al. Natural history of cervico-vaginal papillomavirus infection in young woman[J]. N Engl J Med,1998,338(3):423-428.

(收稿日期:2014-01-28)

康体检者为对照组,均为湖北省荆门市第一人民医院体检健康者,其中男 33 例,女 24 例,平均年龄 45.8 岁(27~65 岁)。

1.2 GERD 患者一般情况分级 根据 1999 年洛杉矶反流性食管炎内镜下诊断分类标准,GERD 患者组 A 级 4 例,B 级 9 例,C 级 20 例,D 级 12 例。排除严重心肺功能不全的患者,并在实验前及实验过程中未接受过胃及回肠切除术,且胰腺功能正常的患者。

1.3 仪器与试剂 维生素 B₁₂ 和血清铁的检测均使用北京海科瑞生物技术公司生产的试剂盒,并在贝克曼-奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪上检测。

1.4 方法 所有入选两组患者均进行空腹采血,离心分离血清,采用贝克曼-奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪进行测定。GERD 患者组入选病例分别在治疗前、治疗后 6 个月、12 个月、18 个月和 24 个月 5 次采血进行检查并进行内镜检查,内镜检查结果仅限于筛选入组病例。健康对照组予以同期采血。项目包括:全血细胞分析、血糖血脂检查、甲状腺功能测定、病毒性肝炎检测和维生素 B₁₂ 和血清铁的水平测定,以便筛

选入组病例。GERD 患者组治疗药物选取奥美拉唑(商品名:洛赛克,进口药品注册号:H20080235,国药准字:J20080097,江苏阿斯利康制药有限公司生产)或兰索拉唑肠溶片(商品名:兰悉多,国药准字:H10980136,广东汕头经济特区鮀滨制药厂生产)两种常用抗胃酸药物,治疗方案如下:给予奥美拉唑(20 mg,1 次/日)或兰索拉唑(30 mg,1 次/日),睡前或不适当服用,首次服用连续 6 至 8 周。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 11.0 统计软件进行数据处理。用 W 检验判断资料是否呈正态分布。呈正态分布的资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GERD 患者组与健康对照组比较 GERD 患者组治疗前、治疗 6 个月及 12 个月后维生素 B₁₂ 水平差异无统计学意义($t < 2.0, P > 0.05$)。治疗 18 个月后,维生素 B₁₂ 水平偏低($t_{18m} = 2.52, P > 0.05$),但差异无统计学意义;治疗 24 个月后,维生素 B₁₂ 水平降低($t_{24m} = 12.11, P < 0.01$),差异有统计学意义;血清铁水平与健康对照组比较,治疗前、治疗 6 个月、12 个月及 18 个月后差异无统计学意义($t < 2.0, P > 0.05$),治疗 24 个月后血清铁偏低($t_{24m} = 1.14, P > 0.05$),但差异无统计学意义。

2.2 GERD 患者组内各时间点与治疗前比较 治疗 6 个月与 12 月后维生素 B₁₂ 差异无统计学意义;治疗 18 个月后水平略低($t_{18m} = 2.57, P > 0.05$,但差异无统计学意义;治疗 24 个月后水平下降($t_{24m} = 7.31, P < 0.05$),差异有统计学意义;血清铁水平治疗 6 个月、12 个月与 18 个月后差异无统计学意义($t < 1.0, P > 0.05$),治疗 24 个月后水平略为降低($t_{24m} = 1.25, P > 0.05$),但差异无统计学意义,见表 1。

表 1 两组在各时间点检测维生素 B₁₂ 和血清铁的结果($\bar{x} \pm s$)

分组	时间	维生素 B ₁₂ (pg/mL)	血清铁 (μmol/L)
GERD 患者组(n=45)	治疗前	389.93±27.45	17.1±4.7
	治疗 6 个月后	407.11±25.27	16.5±5.1
	治疗 12 个月后	350.42±26.40	17.0±6.4
	治疗 18 个月后	331.61±38.39	16.8±5.3
	治疗 24 个月后	283.42±54.17	15.2±7.2
健康对照组(n=57)	同期	402.84±26.61	17.4±6.1
	6 个月后	373.97±31.57	18.9±5.3
	12 个月后	429.88±27.76	16.9±7.6
	18 个月后	399.14±28.11	17.0±4.6
	24 个月后	387.13±25.38	16.5±4.8

3 讨 论

胃酸对维生素 B₁₂ 和铁离子的吸收很重要,它不仅能帮助食物中与蛋白结合的维生素 B₁₂ 释放,也能通过使食物中不易吸收的 Fe³⁺ 变成容易吸收的 Fe²⁺ 来帮助食物中非血红素铁的吸收。抗胃酸药物能够有效地缓解和治疗胃酸过多疾病,主要是含有质子泵抑制剂或组胺-2 受体拮抗剂,它阻断了胃酸分泌的最后步骤。在一般情况下,抗胃酸药物的短期使用显示 GERD 患者耐受性良好,短期的不利因素的发病率是比较少见的,不利因素多体现在长期大剂量服药的 GERD 患者。通常会出现如头痛、乏力、恶心、腹泻等^[3],如再同时患上贫血等其

他疾病,会给社会和患者带来额外的生活及心理负担。

维生素 B₁₂ 缺乏往往会导致巨幼细胞性贫血或神经病变。人体所需的维生素 B₁₂ 主要由动物源性食物供给,在胃中经胃酸作用与结合蛋白分离,才能由回肠吸收并加以利用。长期服用抗胃酸药物,能引起胃液 pH 值升高,影响蛋白分离及回肠的吸收,从而使 GERD 患者维生素 B₁₂ 吸收不足。Hirschowitz 等^[4] 和 Dharmarajan 等^[5] 研究显示,在长期使用抗胃酸药物治疗 GERD 患者后,维生素 B₁₂ 有所下降。部分文献报道检测出维生素 B₁₂ 轻度缺乏^[6],国内相关报道较少且研究时间短,还可能存在生活及饮食习惯等其他相关因素影响^[7-8]。本次研究结果显示,在 GERD 患者抗胃酸药物治疗 18 个月内,体内维生素 B₁₂ 含量并无明显降低,但已出现轻度的减少。而在 24 个月时,体内维生素 B₁₂ 含量已明显低于正常值,且差异明显($P < 0.01$)。说明在使用抗胃酸药物治疗后 24 个月,已经存在贫血的早期因素,对于 GERD 患者来说风险加大,如提早加入维生素 B₁₂ 的预防性治疗,可以进一步改善甚至缓解贫血的发生。

目前饮食中的铁分为血红素铁和非血红素铁,其中非血红素铁占日常饮食的 2/3,而非血红素铁是 Fe³⁺,只有 Fe³⁺ 转化成 Fe²⁺ 才能被人体吸收,而这种转化只有在胃酸作用的条件下才能进行。抗胃酸药物对胃酸有抑制作用,从而考虑到会影响人体对铁的吸收和利用。在遗传性色素沉着患者中研究发现,使用质子泵抑制剂或组胺-2 受体拮抗剂会显著减少 Fe³⁺ 的转化^[9],从而引起缺铁性贫血的发生。在同样的治疗后,本组 GERD 患者的血清铁在 24 个月后,虽然有所减低并未显示出明显的差异(见表 1)。原因尚未明确,有条件时可加做血清铁及其代谢产物的检测。分析可能由于“慢性系统性疾病贫血、症状性贫血”所致红细胞寿命缩短^[10],储存铁并未完全缺失,而血清铁主要是在组织、骨髓之间循环,保持动态平衡,一般未进入到上消化道运转,受抗胃酸药物影响不明显。但临床仍应充分警惕长期使用抗胃酸药物引起的铁缺失,关注铁缺失的指标及其相关临床症状。

新型质子泵抑制剂或组胺-2 受体拮抗剂抑酸作用更强、特异性更高、持续时间更久,得到了广大医务工作者和患者的肯定,被认为是一种安全并且不良反应小的药物^[11],已经成为非处方药,意味着患者可自行并使用该药物。但对于 GERD 患者,在长期大量服用抗胃酸药物时,就易见大量不良反应的产生。本研究通过长期对 GERD 患者抗胃酸治疗中动态监测维生素 B₁₂ 和血清铁指标,提示相关疾病的发生风险。笔者表示,这不意味着患者不应再使用胃酸抑制药物,而是建议应进行密切的医疗监测和低剂量用药。虽然此次研究对各类干扰吸收循环维生素 B₁₂ 和血清铁的患者予以控制,但仍有许多因素可能会对结果产生影响,应当严格控制影响因素后增大样本量、延长研究周期,进一步论证。

参考文献

- [1] Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, et al. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(8): 2349-2353.
- [2] Vakil N, Zanten SV, Kahrils P, et al. The montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(8): 1900-1920.
- [3] Rossi S, editor. Australian Medicines Handbook 2006. Adelaide: Australian Medicines Handbook; 2006. ISBN0-9757919-2-3.
- [4] Hirschowitz B, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency

- in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(10): 1110-1121.
- [5] Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults [J]. J Am Med Dir Assoc, 2008, 9(3): 162-167.
- [6] Philip O, Lauren B, Marcelo F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(3): 308-328.
- [7] Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach [J]. Arch Intern Med, 2006, 166(9): 965-971.
- [8] Johnson T, Gerson L, Hershcovali T, et al. Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastroesophageal reflux disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(6): 607-614.
- [9] Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, et al. Proton Pump Inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis [J]. Gut, 2007, 56(11): 1291-1294.
- [10] 李荣生. 慢性病贫血 [J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(2): 190-192.
- [11] Eid SM, Boueiz A, Paranjpy S, et al. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists [J]. Intern Med, 2010, 49(20): 2561-2563.

(收稿日期: 2014-02-16)

• 经验交流 •

五味子对胃溃疡大鼠模型血清 IL-8、VEGF 水平的影响

胡国洪¹, 舒晴¹, 聂红海², 徐海英³

(清远市中医院; 1 病理科; 2 肠道普外科; 3 病案统计室, 广东清远 511500)

摘要: 目的 研究五味子对冰乙酸胃溃疡寒热证大鼠模型的治疗功效。方法 使用大鼠建立冰乙酸胃溃疡寒热证模型, 分别使用酶联免疫技术和实时荧光定量 PCR 技术, 检测大鼠模型血清中的 IL-8、VEGF 含量。结果 造型后治疗前, 空白对照组大鼠血清中 IL-8 升高, 但与造型前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组大鼠血清中 IL-8 升高, 较造型前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 同空白对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 五组大鼠血清中 VEGF 的含量均较前降低 ($P < 0.05$), 单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组大鼠血清中 VEGF 的含量同空白对照组相较, 均具有明显差异 ($P < 0.05$)。治疗后, 五组大鼠血清中 IL-8 均下降, 具有显著差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), VEGF 的含量均升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其中单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组大鼠血清中 VEGF 的含量升高趋势, 同空白对照组相较, 均具显著差异 ($P < 0.01$)。结论 五味子能够降低冰乙酸胃溃疡寒热证大鼠模型血清中 IL-8 水平, 并提高其血清 VEGF 含量, 揭示其对大鼠的胃黏膜起到了保护性作用, 从而提示临床应用五味子治疗胃溃疡有好的功效, 应予临床进行更进一步的实验论证。

关键词: 血管内皮生长因子; 白细胞介素 8; 胃溃疡; 冰乙酸性; 五味子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.13.061

文献标识码:B

文章编号: 1673-4130(2014)13-1799-02

胃溃疡主要指的是胃黏膜通过分泌过多的消化液至自身消化, 所引起黏膜和肌层组织被损伤的一种病症^[1]。同时, 胃溃疡和黏膜损害或失衡, 与自身防御的修复等因素之间也存在着密切的关系。据文献报道, 五味子中的成分能够对机体的五脏起到积极的保护作用^[2]。因此, 本文使用大鼠建立冰乙酸胃溃疡寒热证模型^[3-4], 分别使用酶联免疫技术和实时荧光定量 PCR 技术, 检测大鼠模型血清中的白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量, 研究五味子对冰乙酸胃溃疡寒热证大鼠模型的治疗功效。从而为临床诊疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物分组 首先取 30 只大鼠依据动物造模方式以及治疗方式将其分为 5 组:(1)空白对照组;(2)单五组(单纯五味子);(3)五假组(五味子+假手术);(4)五热酸组(五味子+热因素+乙酸涂抹);(5)五寒酸组(五味子+寒因素+乙酸涂抹);每组均为 6 只大鼠。

1.2 动物造模 冰乙酸胃溃疡寒热证模型建立, 胃热模型:灌服 8% 的干辣椒粉与 60% 的乙醇混悬液(10 mL/kg), 2 次/日, 造模 7 d。胃寒模型: 灌服冰水和 0.3 mol/L 的 NaOH 液(10 mL/kg), 1 次/日, 造模 7 d。假手术方法: 在实验时以乙醚将大鼠麻醉, 并固定在木板, 将其开腹后拉出全胃, 以镊子或者可操作的手术器械对胃部进行刺激, 并于幽门部置线不结扎, 再缝合其腹腔的切口, 以生理盐水对创口进行清洗后消毒。制备

冰乙酸的胃溃疡模型(涂抹型): 以乙醚麻醉大鼠后剖腹, 将其全胃拉出至胃底部, 以自制胃夹使塑料管(直径为 6 mm, 长为 2 cm)固定其上, 之后于管内将 0.1 mL 100% 冰醋酸的注入, 再与其腺胃部的前壁浆膜相接触, 达 60 s 后将胃夹撤去, 以生理盐水对局部进行清洗后, 再牵引大网膜将其包覆, 并缝合腹壁的切口, 予常规消毒, 以及纱布进行包扎。

1.3 指标测定 使用酶联免疫技术和实时荧光定量 PCR 技术, 检测大鼠模型血清中的 IL-8、VEGF 含量。

1.4 统计学处理 全部数据应用 SPSS 19.0 软件予以单因素方差分析并两两相较, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示结果, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对于不符合正态分布采用非参数检验。

2 结果

2.1 治疗前结果 造型后, 空白对照组大鼠血清中 IL-8 升高, 但较前不具显著性差异 ($P > 0.05$), 单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组大鼠血清中 IL-8 升高, 较前具有显著差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 同空白对照组相比较, 均具有明显差异 ($P < 0.05$)。造型后, 五组大鼠血清中 VEGF 的含量均较前降低 ($P < 0.05$), 单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组大鼠血清中 VEGF 的含量同空白对照组相比较, 均具有明显差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 治疗后 五组大鼠血清中 IL-8 均下降, 具有显著差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。五组大鼠血清中 VEGF 的含量均升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其中单五组、五假组、五热酸组、五寒酸组大鼠血清中 VEGF 的含量均较前升高 ($P < 0.05$), 见表 2。