

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] Peltiecu G, Bari M, Lancu G, et al. Human papilloma virus and cer-

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 例志愿者宫颈乳头状瘤病毒感染调查[J]. 国际医药卫生导报, 2010, 16(1):101-104.

[9] Sastellsague X, Klaustermeier J, Carrilho C, et al. Vaccine-re-lated 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 women[J]. N Engl J Med, 1998, 338(3):423-428.

(收稿日期:2014-01-28)

## • 经验交流 •

# 检测胃食管反流病患者治疗期维生素 B<sub>12</sub> 和血清铁的水平及意义

杨 燕<sup>1</sup>, 徐金莲<sup>1</sup>, 蒋 锐<sup>2</sup>

(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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub>; 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>,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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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

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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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,广东汕头经济特区蛇滨制药厂生产)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),睡前或不适时服用,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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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,维生素 B<sub>12</sub> 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 个月后维生素 B<sub>12</sub> 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,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 B<sub>12</sub> 和血清铁的结果( $\bar{x} \pm s$ )

分组	时间	维生素 B <sub>12</sub> (pg/mL)	血清铁 (μmol/L)
GERD 患者组( <i>n</i> =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( <i>n</i> =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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 释放,也能通过使食物中不易吸收的 Fe<sup>3+</sup> 变成容易吸收的 Fe<sup>2+</sup> 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<sup>[3]</sup>,如再同时患上贫血等其

他疾病,会给社会 and 患者带来额外的生活及心理负担。

维生素 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 吸收不足。Hirschowitz 等<sup>[4]</sup> 和 Dharmarajan 等<sup>[5]</sup> 研究显示,在长期使用抗胃酸药物治疗 GERD 患者后,维生素 B<sub>12</sub> 有所下降。部分文献报道检测出维生素 B<sub>12</sub> 轻度缺乏<sup>[6]</sup>,国内相关报道较少且研究时间短,还可能存在着生活及饮食习惯等其他相关因素影响<sup>[7-8]</sup>。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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 Fe<sup>3+</sup>,只有 Fe<sup>3+</sup> 转化成 Fe<sup>2+</sup> 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 Fe<sup>3+</sup> 的转化<sup>[9]</sup>,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“慢性系统性疾病性贫血、症状性贫血”所致红细胞寿命缩短<sup>[10]</sup>,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<sup>[11]</sup>,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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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, Hershcovici 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, Paranj 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<sup>1</sup>, 舒 晴<sup>1</sup>, 聂红海<sup>2</sup>, 徐海英<sup>3</sup>

(清远市中医院: 1 病理科; 2 肛肠普外科; 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。因此, 本文使用大鼠建立冰乙酸胃溃疡寒热证模型<sup>[3-4]</sup>, 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, 再牵拉大网膜将其包覆, 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