维生素B12缺乏口腔表征的研究进展

陶艳 周瑜 陈谦明
口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院口腔黏膜科 成都 610041

[摘要] 维生素B12是一类含有咕啉环的类咕啉化合物，在维持正常造血和神经系统功能中起到关键作用。当血清维生素B12水平低于148 pmol·L^{-1}时，即可诊断为维生素B12缺乏，主要由吸收障碍导致。维生素B12缺乏的临床症状表现繁杂，严重的可表现为巨幼细胞贫血、神经系统损害、消化系统损害等症状，也有少数患者临床表现轻微而隐匿，易被忽视。由于维生素B12缺乏所造成的神经系统损害是不可逆的，因此，正确认识维生素B12缺乏症的临床表现对此病的早期诊断和正确治疗具有非常重要的意义。维生素B12缺乏的口腔损害可表现为萎缩性舌炎、复发性阿弗他溃疡、口腔扁平苔藓、灼口综合征等，多早于巨幼细胞贫血和神经系统症状出现，因此维生素B12缺乏患者大多首诊于口腔科。本文就维生素B12缺乏在口腔中的临床表征作一综述，以便于维生素B12缺乏的早发现、早诊断和早治疗。

[关键词] 维生素B12缺乏； 口腔疾病； 表征
[中图分类号] R 781.5 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019.01.014

Research progress on oral manifestations of vitamin B12 deficiency *Tao Yan, Zhou Yu, Chen Qianming.* *(State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Oral Medicine, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)*

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81470747, 81771086).

[Abstract] Vitamin B12 is a cobalt-containing coordination compound and is necessary for normal hematopoiesis and nervous system function. Serum vitamin B12 lower than 148 pmol·L^{-1} would been diagnosed as vitamin B12 deficiency. Malabsorption is the common cause of vitamin B12 deficiency. The clinical features of vitamin B12 deficiency are complicated and vary greatly in severity, with symptoms such as anaemia, neurological features and digestive system damage. However, the clinical manifestations of a few patients are mild and concealed and easy to be ignored. Early diagnosis and treatment are important to prevent neurologic signs, which could be irreversible. Oral signs and symptoms include atrophic glossitis, recurrent aphthos ulcer, oral lichen planus and burning mouth syndrome, which may occur in the absence of symptomatic anaemia or neurological features. Patients with vitamin B12 deficiency maybe first visit the department of stomatology. The aim of this review is to summarize oral manifestations of vitamin B12 deficiency, so as to facilitate early detection, diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency.

[Key words] vitamin B12 deficiency; oral disease; manifestation

维生素B12缺乏的临床表现多为非特异性，如疲劳、巨幼细胞贫血、皮肤色素沉着、神经系统损害（如头痛、记忆力减退、认知障碍和痴呆）等。维生素B12缺乏所造成的神经系统损害是不可逆的，因此对此病的早期诊断和正确治疗具有非常重要的意义。近年来学者们发现，维生素B12缺乏的口腔表现多早于巨幼细胞贫血和神经系统症状出现，其缺乏的患者大多可能首先就诊于口腔科，口腔异常表现可提示维生素B12缺乏。本文就维生素B12缺乏在口腔中的临床表征作一综述，以便于该疾病的早发现、早诊断和早治疗。

[收稿日期] 2018-04-16；**[修回日期]** 2018-08-09
[基金项目] 国家自然科学基金（81470747，81771086）
[作者简介] 陶艳，硕士，Email：654086055@qq.com
[通信作者] 周瑜，教授，博士，Email：812471898@qq.com

1 维生素B12的概述

维生素B12即钴胺素，是唯一含金属元素的维生素，具有4种结构形式，分别是氰钴胺、羟钴胺、甲钴胺和腺苷钴胺。自然界中的维生素B12都是微生物合成的，人体自身不能合成，主要从动物性食物中摄取。食物中的维生素B12经胃酸及胃蛋白酶的水解作用与食物蛋白质分离，游离出来的维生素B12与胃黏膜细胞分泌的内因子结合后，在回肠被吸收，80%储存于肝脏中，主要由小便排出，部分从胆汁排出。维生素B12的主要生理功能是参与制造骨髓红细胞，防止巨幼细胞贫血；参与人体细胞的代谢，影响DNA的合成与调节，对黏膜上皮细胞及血管内皮细胞具有明显的修复和再生功能；促进甲基转移，增加叶酸的利用率，促进碳水化合物、脂肪和蛋白质的代谢；同时参与神经组织中脂蛋白的合成，维护神经髓鞘的生理代谢与功能等[1]。

2 维生素B12缺乏的原因

当血清里的维生素B12水平低于148 pmol·L^{-1}（200 ng·L^{-1}）可诊断为维生素B12缺乏。但这一检查项目的敏感度为97%，另有部分患者虽表现出典型的维生素B12缺乏的临床症状，但检查结果显示血清维生素B12水平仍处于正常范围。因此，需要其他实验室检查手段辅助诊断。同型半胱氨酸和甲基丙二酸水平增加是维生素B12缺乏的早期标志，甚至在血液学征象出现前即有所变化。全转运谷氨酸素是维生素B12缺乏的最早的参数，全转运谷氨酸素降低加上甲基丙二酸浓度的增加提示维生素B12缺乏。引起维生素B12缺乏的常见原因[2-3]如下。

1）摄入不足：是最主要的原因。人体不能合成维生素B12，主要从动物性食物中摄取，饮食结构不合理及长期不进食蛋奶食品的人易患此病，素食者比非素食者更易罹患维生素B12缺乏。

2）吸收障碍：维生素B12的吸收部位主要分布在回肠，多种疾病如胃切除术、胰腺功能不全、小肠和回肠疾病、克罗恩病等均会影响维生素B12的吸收。老年人可因萎缩性胃炎致营养吸收不良，造成体内维生素B12缺乏。

3）先天转运及代谢异常：转钴胺蛋白Ⅱ是维生素B12的主要转运蛋白，先天性转钴胺蛋白Ⅱ缺乏可导致维生素B12转运障碍，从而出现维生素B12缺乏。维生素B12选择性吸收障碍综合征多在婴儿期发病，患者胃酸和内因子分泌正常，胃黏膜组织学检查及回肠黏膜电子显微镜活体组织检查均正常，但回肠不能吸附内因子-B12复合体，从而导致维生素B12缺乏。

4）其他：如幽门螺杆菌、鞭毛虫等感染也可导致维生素B12的缺乏。幽门螺杆菌感染可导致慢性胃炎、消化性溃疡，引起胃酸分泌减少，导致维生素C含量降低和胃pH值升高，从而影响维生素B12的吸收。研究发现，某些药物如二甲双胍、抗癫痫药物、组胺H2受体抑制剂和质子泵抑制剂会导致维生素B12水平的降低。二甲双胍可抑制维生素B12吸收相关酶的活性，造成维生素B12吸收障碍。长期使用质子泵抑制剂，会导致患者胃酸减少，引起对食物中维生素B12的吸收减少。

3 维生素B12缺乏的临床表现

临床症状表现繁杂，轻重不一，少数患者的临床表现轻微而隐匿，易被忽视。维生素B12缺乏的临床表征主要为以下几种。

1）巨幼细胞贫血。起病隐匿，可出现疲劳、虚弱、厌食等症状，易被忽视，严重时可有高胆红素血症、黄疸、白细胞和血小板减少[2]。

2）神经系统症状。主要是由维生素B12缺乏引起脊髓后、侧索和周围神经受损所致，多数患者有外周神经症状，如手足麻木、肢端感觉异常等，部分患者出现头痛、记忆力减退、认知障碍和痴呆等[4]。

3）皮肤黏膜改变。维生素B12缺乏可刺激垂体中叶黑色素细胞的分泌，引起皮肤黏膜色素沉着，亦可导致红细胞变得易碎，释放胆红素使皮肤呈黄色[5]。

4）消化系统症状。维生素B12缺乏影响消化道黏膜细胞DNA的合成，使得消化道功能受损，从而出现一系列消化系统症状，如消化不良、腹胀、腹泻等[2]。

4 维生素B12缺乏的口腔表征

4.1 萎缩性舌炎

萎缩性舌炎（atrophic glossitis，AG）是指舌

黏膜的萎缩性改变，可伴有口干、烧灼感等非特异性症状，目前公认维生素B12缺乏是AG发生的主要病因。

Lechner等[6]发现，AG是维生素B12缺乏的三大症状之一。Sun等[7]认为，AG和维生素B12缺乏之间存在显著的相关性。朱敬慈等[8]认为，AG可能是维生素B12缺乏的最早表现，发现72例AG患者中，有50例（69.4%）患者的血清维生素B12低于正常值，其中45例患者经维生素B12补充治疗后，症状得到明显改善。曹远盼[9]对33例AG患者的血常规、血清维生素B12水平进行分析，发现16例（48.5%）患者血清维生素B12缺乏；在14例血常规正常的AG患者中，发现5例患者的维生素B12水平降低，认为维生素B12缺乏引起的AG可能会早于血常规指标的改变。崔鸢等[10]认为，维生素B12缺乏患者出现AG，一方面由于维生素B12缺乏造成的营养障碍，干扰了舌上皮细胞的代谢，直接导致了舌黏膜的萎缩；另一方面，维生素B12缺乏可导致巨幼细胞贫血，间接引起舌黏膜的萎缩性改变。

4.2 复发性阿弗他溃疡

复发性阿弗他溃疡（recurrent aphthos ulcer，RAU）是最常见的口腔黏膜溃疡类疾病，患病率为10%~25%。本病具有周期性、复发性、自限性特征，一般表现为反复发作的圆形或椭圆形溃疡，具有“黄红凹痛”的临床特征。RAU的发生是多种因素综合作用的结果，免疫、遗传和环境可能是 RAU发病的“三联因素”，局部创伤、精神紧张、激素水平改变及维生素或微量元素缺乏均可诱发RAU。

Piskin等[11]发现，RAU患者的血清维生素B12水平较健康人群显著降低，认为维生素B12缺乏是RAU的病因之一。Koybasi等[12]研究发现，34例RAU患者中，有12例（35.3%）维生素B12缺乏，而32例健康对照组血清维生素B12水平均正常，差异具有统计学意义（P<0.05），他们认为血清维生素B12水平与RAU的发生密切相关，应作为RAU患者的常规检测指标。Sun等[13]的研究同样发现，维生素B12缺乏与RAU的发生具有显著相关性（P<0.001）。

国内亦有学者[14]发现，RAU患者维生素B12水平明显低于非RAU组，且维生素B12缺乏与口腔黏膜异常程度呈正相关，是RAU发作的重要因素。1项随机、双盲、安慰剂对照试验[15]证实，维生素B12治疗可有效缓解RAU疼痛。金鑫[16]报道了1例因维生素B12缺乏致RAU发作的患者，经维生素B12治疗后病损和症状消失，患者3年内未复发口腔溃疡。研究[12]认为，维生素B12可促进皮肤黏膜上皮细胞及血管内皮细胞的修复再生，加速组织生长及修复，防止伤口感染和恶化，其缺乏可直接导致RAU的发生。

4.3 口腔扁平苔藓

口腔扁平苔藓（oral lichen planus，OLP）是一种常见的口腔黏膜慢性炎性疾病，患病率为0.1%~4%，病损表现为小丘疹连成的线状白色、灰白色花纹，亦可在此基础上出现溃疡。其病因和发病机制目前尚不明确，有学者报道维生素B12可能与OLP发病有关。

Challacombe[17]研究发现，OLP患者中维生素B12缺乏者显著多于健康对照组，认为维生素B12缺乏是OLP的病因之一。Chen等[18]检测了352例OLP患者和352例健康人群的血清维生素B12水平，发现25例（7.1%）患者维生素B12缺乏，OLP患者的维生素B12缺乏发生率明显高于正常对照组（P<0.01）。Chang等[19]发现，在92例糜烂型OLP伴剥脱性龈炎患者中，有27例（29.3%）患者存在维生素B12缺乏。

亦有学者认为维生素B12缺乏与OLP的关系仍存在争议，Thongprasom等[20]研究发现，25例OLP患者的维生素B12水平处于正常值范围。Chiang等[21]、Jolly和Nobile[22]均发现，OLP患者的维生素B12缺乏发生率高于健康对照组，维生素B12缺乏的OLP患者经维生素补充疗法治疗后，虽可以改善和缓解口腔症状，但不能根治OLP病损，因此维生素B12缺乏并不是引起OLP的主因。

4.4 灼口综合征

灼口综合征（burning mouth syndrome，BMS）是以舌部为主要发病部位，以烧灼样疼痛为主要表现的一组综合征，又称舌痛症，病因不明。有研究[23]认为，维生素B12缺乏与BMS有一定的关系。维生素B12能促进神经髓鞘中脂蛋白的形成，保护中枢和外周的有髓神经纤维功能的完整，同时对神经亲和力强，有修复神经髓鞘、促进再生作用。Vucicevic-Boras等[24]对41例BMS患者和35例健康人的血清维生素B12水平进行统计学分析，发现BMS患者的维生素B12水平显著低于健康对照组。Lin等[25]同样发现，BMS患者的维生素B12缺乏发生率明显高于对照组，在339例BMS

患者中，有10例（2.9%）患者存在维生素B12缺乏。De Giuseppe等[26]报道了1例BMS患者，实验室检查发现该患者维生素B12缺乏，经过1个月的维生素B12补充治疗后，患者的BMS症状完全消失，经过2年随访患者BMS症状未复发。

4.5 慢性牙周炎

慢性牙周炎（chronic periodontitis，CP）是由牙菌斑中的微生物所引起的牙周支持组织的慢性非特异性炎症，可导致牙周支持组织的破坏，如牙周袋的形成、进行性附着丧失、牙槽骨吸收，最终导致牙齿松动和脱落，CP是导致牙齿缺失的常见原因。Zong等[27]对血清维生素B12水平与CP及牙齿缺失的关系进行了1项为期5.9年的前瞻性队列研究，发现血清维生素B12水平与CP进展、牙齿缺失的数量呈负相关，他们认为维生素B12的缺乏可加重CP引起的牙齿缺失。Neiva等[28]研究发现，与对照组相比，对行牙周手术治疗的患者给予维生素B12补充治疗可有效减少附着丧失的发生。维生素B12在CP中的作用机制尚不明确，有研究[29-30]证实，维生素B12有助于皮肤黏膜上皮细胞的修复再生和骨质的健康，因此维生素B12缺乏可能加重CP的进展和牙齿缺失。

4.6 其他

国外已有多篇关于维生素B12缺乏导致口腔损害的病案报道。Field等[31]发现，维生素B12缺乏的患者可出现义齿性口炎、口角炎、口腔黏膜红斑等症状。Pontes等[29]报道了1名维生素B12缺乏的患者出现口内烧灼不适、口腔黏膜发白、双颊和舌背红斑。Graells等[32]报道了4例维生素B12缺乏患者的口腔表征，认为舌炎伴舌、硬腭黏膜团块状充血是维生素B12缺乏的早期症状。维生素B12缺乏的患者口腔损害亦可表现为口干、唇炎、口腔念珠菌感染、弥散性黏膜红斑等[33]。国内亦有学者[34]对维生素B12缺乏患者的口腔黏膜进行了研究，认为口腔黏膜多发、不规则的“牛肉样”红斑可提示维生素B12缺乏。

5 小结

综上所述，虽然维生素B12缺乏引起的口腔损害是非特异性的，但仍有规律可循。有些口腔临床表现先于巨幼细胞贫血和神经系统症状出现，可能是维生素B12缺乏的早期表现。因此，针对某些特定人群（如老人、孕妇、素食者、罹患胃肠道疾患者）、特定疾病（AG、RAU、OLP、BMS、CP等）更应警惕维生素B12缺乏的可能性，以便该疾病的早发现、早诊断、早治疗（图1）。

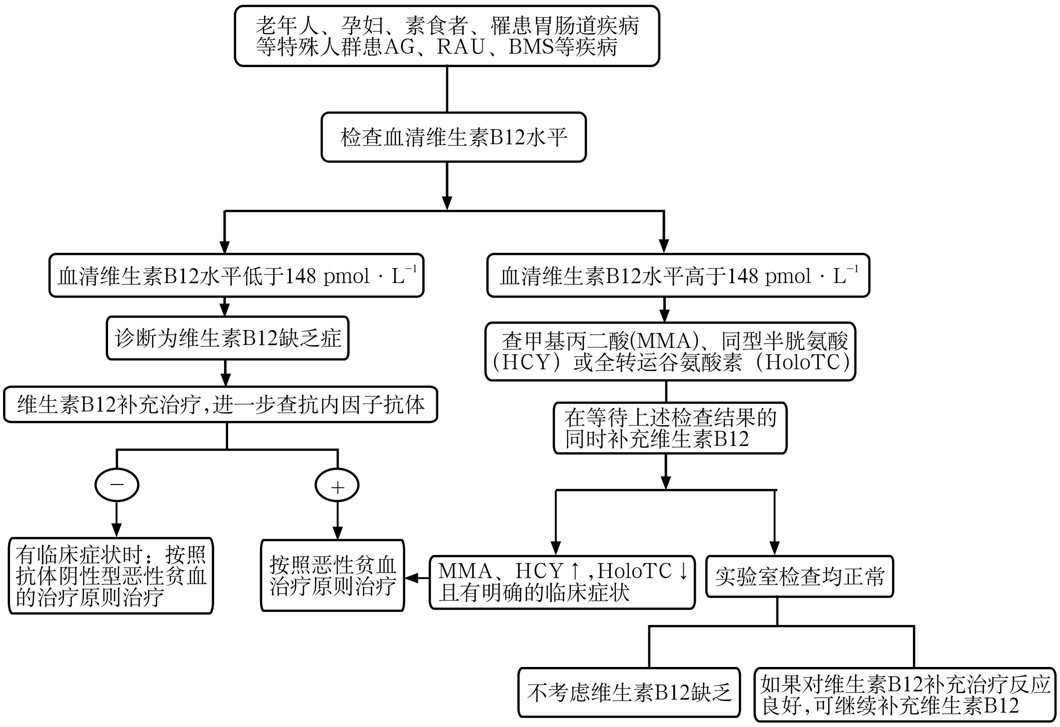

图 1 维生素B12缺乏的诊断、治疗方案图解

Fig 1 A diagram of the diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency

6 参考文献

[1] Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency[J]. BMJ, 2014, 349: g5226.

[2] Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders[J]. Br J Haematol, 2014, 166(4): 496-513.

[3] 吕颖坚, 黄俊明. 维生素B_{12}的研究进展[J]. 中国食品卫生杂志, 2012, 24(4): 394-399.
Lü YJ, Huang JM. Progress on the studies of vitamin B_{12}[J]. Chin J Food Hyg, 2012, 24(4): 394-399.

[4] Hickie I, Naismith S, Ward PB, et al. Vascular risk and low serum B12 predict white matter lesions in patients with major depression[J]. J Affect Disord, 2005, 85(3): 327-332.

[5] Doran M, Rassam SS, Jones LM, et al. Toxicity after intermittent inhalation of nitrous oxide for analgesia [J]. BMJ, 2004, 328(7452): 1364-1365.

[6] Lechner K, Födinger M, Grisold W, et al. Vitamin B12 deficiency. New data on an old theme[J]. Wien Klin Wochenschr. 2005, 117(17): 579-591.

[7] Sun A, Lin HP, Wang YP, et al. Significant association of deficiency of hemoglobin, iron and vitamin B12, high homocysteine level, and gastric parietal cell antibody positivity with atrophic glossitis[J]. J Oral Pathol Med, 2012, 41(6): 500- 504.

[8] 朱敬慈, 王宇峰, 盛净, 等. 萎缩性舌炎与维生素B12缺乏之间的关系[J]. 上海口腔医学, 2013, 22(1): 58-62.
Zhu JC, Wang YF, Sheng J, et al. Atrophic glossitis is attributed to cobalamin deficiency[J]. Shanghai J Stomatol, 2013, 22(1): 58-62.

[9] 曹远盼. 萎缩性舌炎与贫血相关因子的关系[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
Cao YP. The relationship between atrophic glossitis and anemia factor[D]. Qingdao: Qingdao University, 2017.

[10] 崔鸾, 代青芸, 冯慧, 等. 萎缩性舌炎病因的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2015, 42(4): 442-445.
Cui Y, Dai QY, Feng H, et al. Research progress on the etiology of atrophic glossitis[J]. Int J Stomatol, 2015, 42(4): 442-445.

[11] Piskin S, Sayan C, Durukan N, et al. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2002, 16(1): 66-67.

[12] Koybasi S, Parlak AH, Serin E, et al. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors[J]. Am J Otolaryngol, 2006, 27(4): 229-232.

[13] Sun A, Chen HM, Cheng SJ, et al. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis[J]. J Oral Pathol Med, 2015, 44(4): 300-305.

[14] 孟娜. 成年女性维生素B12、叶酸缺乏与口腔黏膜异常的相关性分析[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(6): 78-79.
Meng N. Correlation analysis of vitamin B12, folate deficiency and oral mucosa abnormality in adult women[J]. J Guiyang Coll Trad Chin Med, 2014, 36(6): 78-79.

[15] Liu HL, Chiu SC. The effectiveness of Vitamin B12 for relieving pain in Aphthous ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Pain Manag Nurs, 2015, 16(3): 182-187.

[16] 金鑫. 维生素B_{12}缺乏致复发性口腔溃疡1例[J/OL]. 全科口腔医学电子杂志, 2015, 2(10): 104, 106.
Jin X. Recurrent oral ulcer of vitamin B_{12} deficiency: a case report[J/OL]. Gen J Stomatol, 2015, 2(10): 104, 106.

[17] Challacombe SJ. Haematological abnormalities in oral lichen planus, candidiasis, leukoplakia and non-specific stomatitis[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 1986, 15(1): 72-80.

[18] Chen HM, Wang YP, Chang JY, et al. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, folic acid, and vitamin B12 and high homocysteine level with oral lichen planus[J]. J Formos Med Assoc, 2015, 114(2): 124-129.

[19] Chang JY, Wang YP, Wu YC, et al. Hematinic deficiencies and anemia statuses in antigastric parietal cell antibody-positive erosive oral lichen planus patients with desquamative gingivitis[J]. J Formos Med Assoc, 2016, 115(10): 860-866.

[20] Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Folate and vitamin B12 levels in patients with oral lichen planus,

stomatitis or glossitis[J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2001, 32(3): 643-647.

[21] Chiang CP, Yu-Fong Chang J, et al. Oral lichen planus-Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management[J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(9): 756-765.

[22] Jolly M, Nobile S. Vitamin status of patients with oral lichen planus[J]. Aust Dent J, 1977, 22(6): 446-450.

[23] Kleinegger CL, Krolls SO. Severe pernicious anemia presenting with burning mouth symptoms[J]. Miss Dent Assoc J, 1996, 52(1): 12-14.

[24] Vucicevic-Boras V, Topic B, Cekic-Arambasin A, et al. Lack of association between burning mouth syndrome and hematinic deficiencies[J]. Eur J Med Res, 2001, 6(9): 409-412.

[25] Lin HP, Wang YP, Chen HM, et al. Significant association of hematinic deficiencies and high blood homocysteine levels with burning mouth syndrome [J]. J Formos Med Assoc, 2013, 112(6): 319-325.

[26] De Giuseppe R, Novembrino C, Guzzi G, et al. Burning mouth syndrome and vitamin B12 deficiency[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011, 25(7): 869-870.

[27] Zong G, Holtfreter B, Scott AE, et al. Serum vitamin B12 is inversely associated with periodontal progression and risk of tooth loss: a prospective cohort study [J]. J Clin Periodontol, 2016, 43(1): 2-9.

[28] Neiva RF, Al-Shammari K, Nociti FH Jr, et al. Effects of vitamin-B complex supplementation on periodontal wound healing[J]. J Periodontol, 2005, 76(7): 1084-1091.

[29] Pontes HA, Neto NC, Ferreira KB, et al. Oral manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report[J]. J Can Dent Assoc, 2009, 75(7): 533-537.

[30] Stone KL, Bauer DC, Sellmeyer D, et al. Low serum vitamin B-12 levels are associated with increased hip bone loss in older women: a prospective study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(3): 1217-1221.

[31] Field EA, Speechley JA, Rugman FR, et al. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency[J]. J Oral Pathol Med, 1995, 24(10): 468-470.

[32] Graells J, Ojeda RM, Muniesa C, et al. Glossitis with linear lesions: an early sign of vitamin B12 deficiency[J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 60(3): 498-500.

[33] Lu SY, Wu HC. Initial diagnosis of anemia from sore mouth and improved classification of anemias by MCV and RDW in 30 patients[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2004, 98(6): 679-685.

[34] 刘晓松, 华红. 口腔黏膜异常预测隐匿性维生素B12或叶酸缺乏的临床研究[A]. 第七次中国老年口腔医学年会暨亚洲老年口腔医学学术研讨会论文汇编[C]. 2012: 160-161.
Liu XS, Hua H. Clinical study on prediction of latent vitamin B12 or folic acid deficiency by abnormal oral mucosa[A]. Proceedings of the 7th Annual Meeting of Chinese Geriatric Dentistry Asian Academic Conference of Geriatric Dentistry[C]. 2012: 160-161.

（本文编辑 张玉楠）