

牙痛停滴丸治疗口腔溃疡的药效学研究

马 静^{1, 2#}, 李雪丽^{1, 2#}, 韩 旭^{1, 2}, 张涵喆^{1, 2}, 庄朋伟^{1, 2}, 刘 洋^{3*}, 郭 虹^{1, 2*}

1. 天津中医药大学 天津市中药药理学重点实验室, 天津 301617

2. 天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

3. 天津中医药大学 中医学学院, 天津 301617

摘要:目的 研究牙痛停滴丸对大鼠口腔溃疡的治疗效果, 并设计小鼠耳肿胀实验验证其抗炎作用。方法 SD大鼠随机分为对照组、模型组、牙痛停滴丸组(86.4 mg/kg, 4倍临床等效剂量)、甲硝唑组(16.2 mg/kg, 临床等效剂量, 阳性药), 每组10只。除对照组外, 以80%冰醋酸溶液灼烧颊侧口腔黏膜的方法建立口腔溃疡模型, 造模24 h开始给药, 连续ig给药10 d, 模型组和对照组给予等量蒸馏水。观察溃疡大体形态; 于造模1 d和给药4、10 d, 利用游标卡尺测量大鼠口腔溃疡的直径大小, 进行口腔溃疡评分; 于给药第4天, 取每组2只大鼠溃疡处口腔黏膜做病理组织学观察。ICR小鼠随机分为模型组、阿司匹林(195 mg/kg, 临床等效剂量, 阳性药)组、牙痛停滴丸(124.8 mg/kg, 4倍临床等效剂量)组, 每天给药1次, 连续ig 3 d。于末次给药1 h后, 以二甲苯致小鼠耳肿胀为炎症模型, 考察小鼠耳片的肿胀度。结果 大体观察显示, 给药10 d, 模型组溃疡表面仍存在假膜, 牙痛停滴丸组基本愈合, 甲硝唑组溃疡面积减小并伴有假膜; 与模型组比较, 给药4、10 d时, 牙痛停滴丸和甲硝唑组溃疡直径显著减小($P<0.05$), 口腔溃疡评分显著降低($P<0.05$); HE染色显示, 牙痛停滴丸组假膜较模型组小, 且鳞状上皮细胞坏死程度较低。与模型组比较, 牙痛停滴丸及阿司匹林组的小鼠耳片肿胀度均显著降低($P<0.05, 0.01$)。结论 牙痛停滴丸可以治疗炎症、促进口腔溃疡的愈合, 缓解溃疡表面的红肿情况, 对口腔溃疡有一定的治疗作用。

关键词: 牙痛停滴丸; 口腔溃疡; 黏膜; 耳肿胀; 抗炎

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)03-0492-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.03.005

Therapeutic effect of Yatongting Dropping Pills on oral ulcer in rats

MA Jing^{1, 2}, LI Xueli^{1, 2}, HAN Xu^{1, 2}, ZHANG Hanyu^{1, 2}, ZHUANG Pengwei^{1, 2}, LIU Yang³, GUO Hong^{1, 2}

1. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective To study the therapeutic effect of Yatongting Dropping Pills (YTTDP) on oral ulcer in rats, and design mouse ear swelling experiment to verify its anti-inflammatory effect. **Methods** SD rats were randomly divided into control group, model group, YTTDP group (86.4 mg/kg, four times of clinical equivalent dose) and metronidazole group (16.2 mg/kg, clinical equivalent dose, positive drug), with 10 rats in each group. Expect for the control group, the buccal oral ulcer model was established by burning buccal mucosa with 80% glacial acetic acid solution. After 24 h of modeling, the drug was ig given continuously for 10 days. The model group and the control group were given the same amount of distilled water. The general morphology of ulcer was observed; the diameter of oral ulcer was measured by vernier caliper on the 1st day of modeling and the 4th and 10th days of administration, and the score of oral ulcer was made; on the 4th day of administration, the oral mucosa of two rats in each group was taken for

收稿日期: 2020-12-02

基金项目: “十三五”天津市高等学校“创新团队培养计划”基金资助项目(TD13-5050)

#共同第一作者: 马 静(1995—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事中药药理学研究。E-mail: 974950556@qq.com

李雪丽(1995—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事中药药理学研究。E-mail: 13820269806@163.com

*通信作者: 郭 虹(1983—), 女, 副研究员, 主要从事中药脑血管及神经药理研究。E-mail: cacti1983@163.com

刘 洋(1972—), 女, 副教授, 主要从事中药临床前安全性评价, 肿瘤药理学等。E-mail: yliu66@126.com

histopathological observation. ICR mice were randomly divided into model group, aspirin (195 mg/kg, clinical equivalent dose, positive drug) group and YTTDP (124.8 mg/kg, four times clinical equivalent dose) group, the drug was ig given continuously for three days. One hour after the last administration, xylene induced ear swelling in mice was used as the inflammatory model to investigate the swelling degree of mouse ear piece. **Results** Gross observation showed that there was still pseudomembrane on the ulcer surface in the model group after 10 days of administration, which was basically healed in the YTTDP group, and the ulcer area was reduced and accompanied with pseudomembrane in the metronidazole group. Compared with model group, the ulcer diameter and oral ulcer score of YTTDP and metronidazole groups were significantly decreased ($P < 0.05$). HE staining showed that the pseudomembrane of YTTDP group was smaller than that of model group, and the necrosis degree of squamous epithelial cells was lower. Compared with model group, the ear swelling degree of mice in YTTDP and aspirin groups were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusions** YTTDP can treat inflammation, promote the healing of oral ulcers, relieve the redness on the surface of ulcers, and have a certain therapeutic effect on oral ulcers.

Key words: Yatongting Dropping Pills; oral ulcer; mucosa; ear swelling experiment; anti-inflammatory

牙痛停滴丸具有消肿止痛之功,主治风火牙痛、牙周炎及冠周炎引起的牙痛,方来源于明·张介宾《景岳全书》卷五十一提到的三香散,由荜茇(代川椒)、丁香、冰片三味中药组成^[1]。前期有临床研究表明,牙痛停滴丸对牙周炎和智齿冠周炎有较好的治疗效果,无明显不良反应^[2-3]。有文献报道丁香、荜茇和冰片均具有一定的抗炎疗效^[4-7]。其中牙痛停滴丸中的丁香可以抑制中性粒细胞释放白细胞介素(IL)-8进而表现出抗炎的作用;荜茇含有的胡椒碱在治疗溃疡性结肠炎中,可以抑制免疫细胞的渗透,还可以减轻黏膜下层水肿,抑制炎症介质的异常分泌^[8];冰片也可以抑制炎症反应,防止组织损伤。经前期临床口腔溃疡患者试用牙痛停滴丸取得了良好的效果,将牙痛停滴丸1~2粒碾碎置于溃疡面处,连续2 d,溃疡创面明显变红、收缩,有明显的愈合症状,且疼痛感明显降低,直至完全恢复。

基于牙痛停滴丸的治疗特点,本研究设计实验验证牙痛停滴丸对口腔溃疡的治疗作用,以及设计耳肿胀实验验证其对炎症的疗效。以期可以发现牙痛停滴丸治疗口腔溃疡的新用途及优势,明确其抗炎的治疗效果,进一步扩大牙痛停滴丸的临床适应症,为临床用药及临床定位提供一定的实验支撑。

1 材料

1.1 实验动物

SD大鼠,雄性,体质量(240±20)g;ICR小鼠,雄性,体质量(20±2)g;购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0006。饲养于中国医学科学院放射医学研究所SPF级屏障室,饲养室温度为(21±2)°C,气压恒定,昼夜12 h交替。

1.2 药品与主要试剂

牙痛停滴丸(天津中新药业第六中药厂,批号

698010,每丸40 mg);甲硝唑片(天津太平洋制药有限公司,批号2619010,每片0.2 g);阿司匹林(阿斯利康制药有限公司,批号1910160,每片0.5 g);水合氯醛(天津市大茂化学试剂厂,批号20200102);冰醋酸(洛阳化学试剂,批号181031);二甲苯(天津市康科德科技有限公司,批号191206);10%中性缓冲福尔马林固定液(北京益利精细化学品有限公司,批号20191226)。

1.3 主要仪器

显微镜(徕卡显微系统(上海)贸易有限公司,型号ICC50W);移液枪(赛默飞世尔科技公司);分析天平(上海精密科学仪器有限公司天平仪器厂);游标卡尺(上海申韩量具有限公司,型号0~300 mm/0.01 mm);手术器械(上海医疗器械(集团)有限公司手术器械厂,批号190602);注射器(江苏治宇医疗器材有限公司,批号20200107);滤纸片(杭州富阳北木浆纸有限公司);打孔器(得力集团有限公司)。

2 方法

2.1 口腔溃疡大鼠模型的制备及分组

2.1.1 大鼠口腔溃疡模型的制备 SD实验大鼠50只适应性饲养7 d后,依据文献方法^[9-11]并略加调整进行大鼠口腔溃疡模型的制备。于造模前12 h禁食,正常饮水。造模时,实验大鼠以10%水合氯醛溶液(300 mg/kg)ip麻醉,每片6 mm滤纸加30 μL 80%冰醋酸溶液,将含有冰醋酸的滤纸片置于大鼠一侧颊黏膜上贴敷烧灼30 s,对照组贴敷等量生理盐水,24 h后即可形成口腔溃疡。

化学灼伤后24 h,观察记录溃疡形成情况,包括形成溃疡的出现率、溃疡变化、外形是否均一规则、炎症充血情况,是否符合人类口腔溃疡的临床特征。

2.1.2 分组及给药 除对照组外,将实验大鼠进行口腔溃疡造模处理,将造模成功的大鼠,分为模型组、牙痛停滴丸组(86.4 mg/kg,剂量根据预实验确定,为4倍临床等效剂量,)、甲硝唑组(16.2 mg/kg,临床等效剂量,阳性药),每组10只。将药物溶解于蒸馏水中ig给药,模型组和对照组给予等量蒸馏水,连续ig给药10 d,并于第4天ig给药1 h后,每组2只,取溃疡处口腔黏膜进行病理组织学观察。

2.2 口腔溃疡大体形态观察

观察溃疡大体形态,包括红肿、溃烂、黄白色伪膜覆盖、中央凹陷、边缘隆起、溃疡面积、修复程度、愈合时间。

2.2.1 溃疡直径大小 利用游标卡尺测量大鼠口腔溃疡的直径大小。

2.2.2 评价溃疡严重程度 依据文献报道的指标评价溃疡的严重情况^[12]:①溃疡黏膜红肿;②溃疡黏膜溃烂;③溃疡表面有黄白色伪膜覆盖;④中央凹陷,边缘整齐隆起;⑤口唇肿胀、流口水;⑥摄食量减少、体质量减轻。对上述表观指标进行量化积分,分3级:无、轻度、显著,分别计0、1、2分。

2.3 病理组织学检查

给药第4天,ig给药1 h后,10%水合氯醛(300 mg/kg)ip麻醉,切取溃疡部位黏膜组织,10%中性缓冲福尔马林固定液中充分固定,梯度蔗糖脱水,常规石蜡包埋,制成5 μm的病理切片,进行HE染色,显微镜下观察大鼠口腔黏膜结构,考察每张切片溃疡部位视野的炎症细胞浸润情况、上皮及血管变化情况。

2.4 二甲苯致耳肿胀模型的制备

采用二甲苯致耳肿胀实验评价药物的抗炎效果^[13]。小鼠适应性饲养1周后,随机分为对照组、阿司匹林(195 mg/kg,临床等效剂量,阳性药)组、牙痛停滴丸(124.8 mg/kg,4倍临床等效剂量)组,每天给药1次,连续ig 3 d。于末次给药1 h后,将50 μL二甲苯涂于右耳廓,用等量生理盐水涂抹左耳廓作对照,30 min后脱臼处死实验动物。并用6 mm打孔器于左、右耳相同部位取耳片,称质量,计算左右耳质量之差即肿胀度。

肿胀度=右耳片质量-左耳片质量

2.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,口腔溃疡直径、溃疡面积评分和耳肿胀度的比较采用 t 检验。

3 结果

3.1 口腔溃疡直径大小

利用化学灼伤法进行大鼠口腔溃疡模型的复制,结果显示,80%冰醋酸溶液灼伤24 h后,大鼠口腔黏膜上出现直径约6 mm的溃疡,有局部红肿、溃烂的表现,随着时间的延长,有黄白色伪膜覆盖、中央凹陷、边缘隆起等表现,说明大鼠口腔溃疡模型复制成功。对大鼠口腔溃疡表面进行连续观察,连续ig给药10 d,结果发现,对照组口腔黏膜完整、光滑,无明显损伤。实验其他各组溃疡面积随着时间的延长均有减少的趋势。见图1。

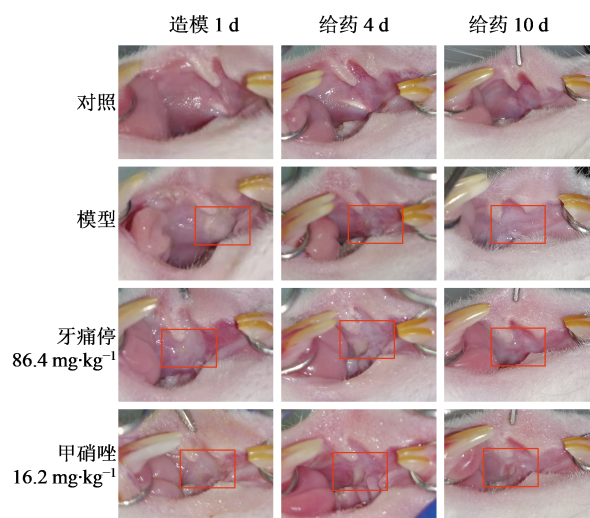


图1 大鼠口腔溃疡大体形态

Fig. 1 General morphology of oral ulcer in rats

进一步评价牙痛停滴丸治疗口腔溃疡的效果,使用游标卡尺对溃疡面积进行测量,结果显示,与模型组比较,给药4、10 d时,牙痛停滴丸和甲硝唑组溃疡直径显著减小($P < 0.05$)。给药10 d,模型组溃疡表面仍存在假膜,牙痛停滴丸组基本愈合,甲硝唑组溃疡面积减小并伴有假膜。结果表明牙痛停滴丸给药后可明显减小口腔溃疡面积,见表1。

3.2 口腔溃疡评分情况

进一步对不同阶段的溃疡严重程度进行了评分,结果显示,模型组随着时间的延长溃疡评分逐渐降低,显示溃疡有一定自愈情况。给药4、10 d时,与模型组比较,牙痛停滴丸和甲硝唑组评分显著降低($P < 0.05$),说明给药后溃疡愈合情况更明显。结果见表2。

3.3 牙痛停滴丸对大鼠口腔溃疡病理组织形态的影响

大鼠于给药第4天各组随机处死2只,取口腔溃疡处组织,切片HE染色后显示,对照组黏膜完

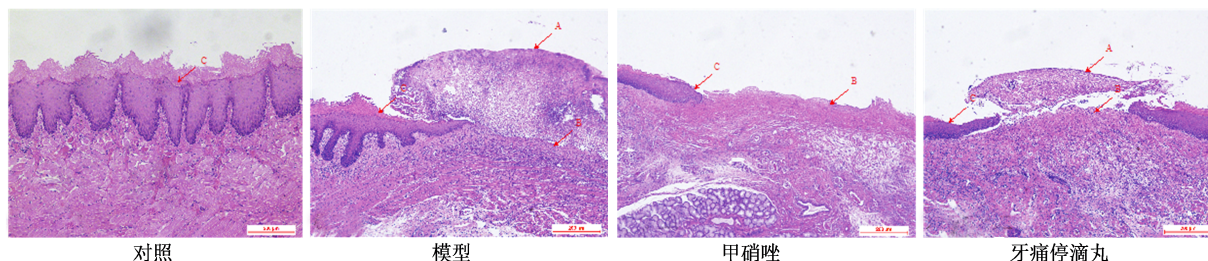
表1 牙痛停滴丸对口腔溃疡直径变化的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 1 Effect of YTTDP on diameter change of oral ulcer

组别	剂量/ ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	口腔溃疡直径/mm		
		造模1 d	给药4 d	给药10 d
对照	—	—	—	—
模型	—	5.8±1.2	4.6±1.2	2.8±1.2
牙痛停滴丸	86.4	5.6±1.3	2.8±1.4*	1.2±1.1*
甲硝唑	16.2	5.8±1.1	2.6±1.5*	1.6±1.3*

与模型组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs model group

好;模型组黏膜可见明显假膜且假膜较大,并且伴随着炎细胞浸润,脓细胞和坏死的鳞状上皮细胞,



对照

模型

甲硝唑

牙痛停滴丸

A-假膜; B-炎细胞浸润; C-鳞状上皮细胞

A - oral pseudomembrane; B - inflammatory cell infiltration; C - squamous cell

图2 大鼠口腔溃疡黏膜组织病理学观察

Fig. 2 Histopathological observation of mucosa of oral ulcer in rats

3.4 牙痛停滴丸抗炎效果评价

结果显示,模型组的右耳片明显肿胀,左耳片无明显变化。与模型组比较,牙痛停滴丸组及阿司匹林组的耳片肿胀度均显著降低($P<0.05, 0.01$)。与阿司匹林组比较,牙痛停滴丸组无显著性差异。见表3。

表3 牙痛停滴丸抗炎效果的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 3 Effect of YTTDP on anti-inflammatory ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	左耳/mg	右耳/mg	肿胀度/mg
模型	—	7.2±0.6	12.0±2.9	4.8±2.7
牙痛停滴丸	124.8	7.1±0.5	9.4±1.9	2.3±1.9**
阿司匹林	195	7.4±0.8	10.0±2.0	2.5±1.4*

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group

4 讨论

口腔溃疡的常用造模方法包括化学药品灼烧法、免疫诱导法、化疗法、机械方法等^[12],本研究选用化学药品灼烧法,方法简单可靠,并在此类研究

表2 牙痛停滴丸对口腔溃疡评分的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)Table 2 YTTDP for severity scoring of oral ulcers ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	口腔溃疡评分		
		造模1 d	给药4 d	给药10 d
对照	—	0	0	0
模型	—	7.1±2.3	6.6±2.2	4.6±2.3
牙痛停滴丸	86.4	6.8±1.5	4.2±2.7*	1.3±1.1*
甲硝唑	16.2	7.0±2.4	4.0±2.6*	1.5±1.2*

与模型组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs model group

肉芽组织充填于创面;牙痛停滴丸组假膜较模型组小,且鳞状上皮细胞坏死程度较低,显示牙痛停滴丸对口腔溃疡有较好的疗效。见图2。

中使用最多^[9-11,14]。口腔溃疡是常见的口腔黏膜疾病之一,常表现为口腔黏膜的红、白、痛,且容易复发,严重时会影响患者的饮水、进食等日常活动^[15-16]。

口腔溃疡在中医属于“口疮”“口糜”的范畴,早在《素问·气交变大论》中有记载:“岁金不及,炎火乃行,民病口疮,甚则心痛”^[17-18]。在中医的辨证论治上,口腔溃疡分为心脾积热型,治疗以清泄心脾积热法为多;中气虚寒型,治疗以补中益气法为多;阴虚火旺型,治疗以滋阴补血降火法为多^[19]。牙痛停滴丸由荜茇、丁香、冰片组成,此方中荜茇可以温中散寒、下气止痛;丁香可以温中,行气止痛,兼具温肾壮阳的功效;冰片可以清热解毒,防腐生肌;合用可以治疗中气虚寒型和阴虚火旺型口腔溃疡。

在现代药理学研究中,口腔中存在着一定数量的口腔微生物,口腔菌群失调,会引起口腔疾病的发病概率提高,口腔溃疡的发生发展与口腔细菌有十分密切的关系^[20-21]。甲硝唑为硝基咪唑衍生物,具有抗厌氧菌的作用,可以在口腔溃疡的治疗中发挥药效^[22-24],因此选用甲硝唑作为治疗口腔溃疡的

阳性对照药。牙痛停滴丸中的胡椒碱、丁香酚、龙脑等都具有抑菌活性^[8,25-26],并且冰片可以促进中药化学成分的吸收和分布,进而更好地发挥药效,在口腔溃疡的治疗方面可以起到良好的疗效。炎症是机体对各种致炎因子产生的防御反应,局部表现为红、肿、热、痛,并伴随在各种疾病的病理过程中^[12]。因此对于牙痛停滴丸的抗炎效果研究,在牙周炎、冠周炎、以及口腔溃疡中很重要。

本实验研究结果显示,牙痛停滴丸对醋酸灼烧的大鼠口腔溃疡的治疗效果良好,优于甲硝唑,愈合时间较甲硝唑组短,且其溃疡周围充血程度较轻,并缓解了溃疡的病理结构变化。抗炎实验显示,牙痛停滴丸组的抗炎作用与阿司匹林无差异。结果表明,牙痛停滴丸可以治疗炎症,促进口腔溃疡的愈合,缓解溃疡表面的红肿情况,对口腔溃疡有一定的治疗作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 韩德承. 巧用中药滴丸止牙痛 [N]. 中国中医药报, 2017-11-03(5).
Han D H. To stop toothache by dropping pills with chinese medicine [N]. Chin J Tradit Chin Med, 2017-11-03(5).
- [2] 张磊, 王汉明, 曾堃. 牙痛停滴丸治疗牙周炎30例临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(1): 67-68.
Zhang L, Wang H M, Zeng K. Clinical observation on 30 cases of periodontitis treated by yatongting dripping pills [J]. Chin J Tradit Med Sci Tec, 2009, 16(1): 67-68.
- [3] 王汉明, 雷明朗, 张磊, 等. 牙痛停滴丸治疗智齿冠周炎70例 [J]. 医药导报, 2003, 22(2): 100-101.
Wang H M, Lei M L, Zhang L, et al. Treatment of 70 cases of zhidetocorulitis with Yatongting Dripping Pills [J]. Herald of Med, 2003, 22(2): 100-101.
- [4] 梁小雪, 高鸣乡, 邱敏, 等. 丁香挥发油联合喹诺酮类抗生素抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌作用研究 [J]. 中草药, 2020, 51(23): 5998-6005.
LIANG X X, GAO M X, QIU M, et al. Effect of clove oil combined with quinolones antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(23): 5998-6005.
- [5] 李丹, 杨异卉, 赖睿智, 等. 荜茇化学成分和药理活性研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(6): 565-569.
Li D, Yang Y H, Lai R Z, et al. Status of chemical constituents and pharmacological activities of *Piper longum* L. [J]. Chin J Clin Pharm, 2017, 33(6): 565-569.
- [6] 吴谕锋, 朱泽宇, 陈靖南, 等. 冰片药理作用及冰片酯的研究进展 [J]. 药学研究, 2020, 39(4): 217-224.
Wu Y F, Zhu Z Y, Chen J N, et al. Research progress on pharmacological effects of borneol and borneol ester [J]. J Pharm Res, 2020, 39(4): 217-224.
- [7] 美丽, 张小飞, 陈红梅, 等. 荜茇在中医、蒙医中的应用概况及研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(8): 1957-1963.
Mei L, Zhang X F, Chen H M, et al. Research progress and application of *Piper longum* in traditional Chinese medicine and traditional Mongolian medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(8): 1957-1963.
- [8] Gupta R A, Motiwala M N, Dumore N G, et al. Effect of piperine on inhibition of FFA induced TLR4 mediated inflammation and amelioration of acetic acid induced ulcerative colitis in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 239-246.
- [9] 刘赞, 任思秀, 季红健, 等. 黄氏生肌散治疗大鼠口腔溃疡的实验研究 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2019, 27(2): 84-85, 92.
Liu Y, Ren S X, Ji H J, et al. Experimental study on treatment of oral ulcer in rats with Huangshi Shengji Powder [J]. Chin J Otor Int Med, 2019, 27: 84-85, 92.
- [10] 颜彦, 陈烈, 朱咏絮, 等. 溃宁散治疗口腔溃疡的动物实验研究 [J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(2): 25-26.
Yan Y, Chen L, Zhu Y X, et al. Animal experimental study on the treatment of oral ulcer with Fenning Powder [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2012, 34(2): 25-26.
- [11] 陈吉莉, 袁盛梦, 陈芳园, 等. 化学灼烧法大鼠口腔溃疡动物模型对照优化的研究 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(5): 554-560.
Chen J L, Yuan S M, Chen F Y, et al. Optimization of the establishment chemically-induced of rat model of oral ulcer [J]. Acta Lab Ani Sci Sin, 2018, 26(5): 554-560.
- [12] 中华中医药学会中药实验药理专业委员会. 口腔溃疡动物模型制备规范(草案) [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 162-163.
Chinese Traditional Medicine Association. Specification for the preparation of animal models of oral ulcers (draft) [J]. Pharm Clin Chin Mat Med, 2017, 33(6): 162-163.
- [13] 谷捷, 李鑫, 余黄合, 等. 二甲苯致小鼠耳肿胀急性炎症模型的建立 [J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(5): 32-35.
Gu J, Li X, Yu H H, et al. Establishment of acute inflammation mice models with ear edema induced by dimethylbenzene [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2016, 36(5): 32-35.
- [14] 唐志立, 彭贤东, 王娅俐, 等. 知黄溃疡合剂对口腔溃疡模型大鼠的药效学研究 [J]. 中国药业, 2019, 28(7): 6-8.
Tang Z L, Peng X D, Wang Y L, et al. Pharmacodynamics of Zhihuang Ulcer Mixture on oral

- ulcer in rat models [J]. China Pharm, 2019, 28(7): 6-8.
- [15] 鞠琦. 口腔溃疡应用药物治疗的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(35): 91.
- Ju Q. Clinical Observation on the treatment of oral ulcer with drugs [J]. Guide China Med, 2019, 17(35): 91.
- [16] Lehman J S, Rogers R S III. Acute oral ulcers [J]. Clin Dermatol, 2016, 34(4): 470-474.
- [17] 罗梦曦, 王键. «黄帝内经素问吴注»整理«黄帝内经»经文评析 [J]. 中医杂志, 2019, 60(6): 535-537.
- Luo M X, Wang J. Arrange inner canon of huangdi suwen wuzhu scripture evaluation [J]. J Tradit Chin Med, 2019, 60(6): 535-537.
- [18] 祝兰英. 复发性口腔溃疡的中医辨证论治进展 [J]. 光明中医, 2019, 34(14): 2272-2274.
- Zhu L Y. Progress of traditional chinese medicine in the treatment of recurrent oral ulcer based on syndrome differentiation [J]. Guangming J Chin Med, 2019, 34(14): 2272-2274.
- [19] 古兴华, 李云英. 中医古籍论治口疮概述 [J]. 新中医, 1996, 28(S1): 146.
- Gu X H, Li Y Y. An overview of ancient chinese medicine [J]. J New Chin Med, 1996, 28(S1): 146.
- [20] Lamont R J, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions [J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(12): 745-759.
- [21] 张存宝, 张雄. 口腔微生态研究进展 [J]. 中国乡村医药杂志, 2012, 19(14): 81-82.
- Zhang C B, Zhang X. Advances in oral microecology [J]. Chin J Rural Med, 2012, 19(14): 81-82.
- [22] 曾维勇, 刘忠义. 甲硝唑、维生素B-2、珍珠粉等配伍治疗口腔溃疡临床研究 [J]. 北方药学, 2017, 14(8): 6-8.
- Zeng W Y, Liu Z Y. Metronidazole, Vitamin B2, Pearl powder, such as compatibility treatment of oral ulcer clinical studies [J]. J North Pharm, 2017, 14(8): 6-8.
- [23] 侯小丽, 谢光远, 李晶. 口腔溃疡散联合甲硝唑口腔贴片治疗复发性口腔溃疡的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2307-2311.
- Hou X L, Xie G Y, Li J. Clinical study on kouqiang kuiyang powder combined with metronidazole oral sticking patches in treatment of recurrent aphtha [J]. Drugs Clin, 2018, 33(9): 2307-2311.
- [24] 马永清, 车延梅, 张光华, 等. 探究西瓜霜喷剂联合甲硝唑治疗复发性口腔溃疡的临床效果 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(17): 198.
- Ma Y Q, Che Y M, Zhang G H, et al. To explore the clinical effect of watermelon cream spray combined with metronidazole on recurrent oral ulcer [J]. Guide China Med, 2017, 15(17): 198.
- [25] 王一鑫, 金永传, 郭立达, 等. 姜黄素-胡椒碱联合抑菌防腐作用研究 [J]. 中国食品添加剂, 2018(4): 171-176.
- Wang Y X, Jin Y C, Guo L D, et al. Study on the bacteriostasis and antiseptic joint effect of curcumin and piperine [J]. China Food Additives, 2018(4): 171-176.
- [26] 刘婵婵. 丁香酚对多重耐药大肠杆菌的抑菌活性及其机制研究 [D]. 西安: 陕西科技大学, 2019.
- Liu C C. Study on antimicroblal activity and mechanism of eugenol against multi-drug resistant *Escherichia coli* [D]. Xi'an: Shaanxi University of Science and Technology, 2019.

[责任编辑 兰新新]