

甘草泻心汤联合维生素 B₁₂ 对复发性口腔溃疡患儿
T 淋巴细胞亚群、溃疡面积及口腔菌群的影响

谢丹丹^{*}, 彭新, 张小丽, 杨鑫民
(江西省儿童医院, 南昌 330006)

[摘要] **目的:**探讨小儿复发性口腔溃疡(ROU)应用甘草泻心汤联合维生素 B₁₂ 治疗的临床效果。**方法:**选取 2016 年 6 月至 2018 年 6 月江西省儿童医院收治的 116 例 ROU 患儿,利用随机数字表法将其随机分成观察组与对照组,各 58 例。对照组口服维生素 B₁₂ 治疗,观察组在此基础上内服甘草泻心汤治疗,所有患儿均治疗 14 d。比较两组临床效果,治疗前后 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺)水平,溃疡面积及口腔菌群(韦荣氏菌、链球菌)含量变化,药物副作用发生情况。**结果:**观察组总有效率为 96.6% (56/58),明显高于对照组的 84.5% (49/58) ($P < 0.05$)。与本组治疗前比较,两组治疗后外周血 CD3⁺, CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均明显升高 ($P < 0.05$), CD8⁺ 水平均明显降低 ($P < 0.05$);与对照组比较,观察组 T 淋巴细胞亚群指标(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺)改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患儿口腔溃疡面积均逐渐缩小 ($P < 0.05$);与对照组比较,观察组治疗 7, 14 d 后溃疡面积较对照组同期均明显更小 ($P < 0.05$)。与本组治疗前比较,两组治疗后口腔中韦荣氏菌、链球菌含量均明显增加 ($P < 0.05$),且观察组上升更明显 ($P < 0.05$)。**结论:**小儿 ROU 应用甘草泻心汤联合维生素 B₁₂ 治疗能有效纠正患儿血中 T 淋巴细胞亚群失衡,促进口腔溃疡愈合,正性调控口腔微生态环境,疗效确切,患儿耐受性良好。

[关键词] 小儿复发性口腔溃疡; 甘草泻心汤; 维生素 B₁₂; T 淋巴细胞亚群; 口腔菌群; 溃疡面积
[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)20-0086-06
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191128
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190221.1132.001.html>
[网络出版时间] 2019-02-22 10:45

Effect of Gancao Xiexintang Combined with Vitamin B₁₂ on T Lymphocyte Subset,
Ulcer Area, Oral Flora in Children with Recurrent Oral Ulcer

XIE Dan-dan^{*}, PENG Xin, ZHANG Xiao-li, YANG Xin-min
(Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Gancao Xiexintang combined with vitamin B₁₂ on recurrent oral ulcer (ROU) in children. **Method:** Totally 116 children with ROU admitted in Jiangxi Provincial Children's Hospital from June 2016 to June 2018 were divided into observation group and control group on the basis of random number table, with 58 cases in each group. The control group was orally treated with vitamin B₁₂, while the observation group was orally treated with Gancao Xiexintang in addition to the therapy of the control group. All of the children were treated for 14 days. Clinical efficacy, changes of T lymphocyte subset (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺), ulcer area, content of oral flora (veillonella, streptococcus) before and after treatment, and side effect were compared between the two groups. **Result:** The overall effective rate of the observation group was 96.6% (56/58), which was much higher than 84.5% (49/58) of the control group ($P < 0.05$). After treatment, both groups had much higher CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood, but lower CD8⁺

[收稿日期] 20181120(009)
[基金项目] 江西省科技厅科技支撑项目(20142BBG70095)
[通信作者] ^{*} 谢丹丹, 硕士, 主治医师, 从事儿童口腔疾病研究, E-mail: 26440005@qq.com

compared with those before treatment ($P < 0.05$), and T lymphocyte subset ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$) indexes in observation group was improved more significantly ($P < 0.05$). After treatment, the ulcer area of both groups shrank ($P < 0.05$), and observation group had a much smaller ulcer area than control group after 7, 14 d of treatment ($P < 0.05$). After treatment, both groups showed higher content of veillonella and streptococcus compared with before treatment ($P < 0.05$), and the observation group showed a more obvious increase ($P < 0.05$). Neither group showed severe side effect. **Conclusion:** In treating ROU in children, the combination of Gancao Xiexintang and vitamin B_{12} can significantly correct imbalance of T lymphocyte subset, promote the recovery of oral ulcer, and positively regulate oral micro-ecological environment, with an exact curative effect and high patient tolerance.

[**Key words**] recurrent oral ulcer in children; Gancao Xiexintang; vitamin B_{12} ; T lymphocyte subset; oral flora; ulcer area

复发性口腔溃疡(ROU)是儿科口腔门诊常见病,可发生于任何年龄,且一般女性患儿居多。此类溃疡的临床特征包括界限清楚、表面一般覆盖黄色假膜、中央凹陷、周围有红晕带、疼痛明显等^[1]。同时本病具有复发性、自限性、周期性等特点。发作时会影响患儿情绪、言语及进食等,可对其生活和学习造成较大困扰。目前西医药物治疗 ROU 的种类较多,包括消毒防腐药、糖皮质激素、免疫调节药等,但对小儿有一定的使用限制^[2]。因此临床上治疗小儿 ROU 一般优先考虑补充维生素。维生素 B_{12} 具有修复口腔溃疡病损、加速新生组织生长等药理作用,是治疗小儿 ROU 的常用药^[3]。免疫因素^[4]被认为是 ROU 发病的重要致病机制之一,也是近年来的主要研究方向,口腔上皮细胞的损伤可能与 T 细胞介导的免疫反应有关^[5]。正常的口腔菌群对维持整个口腔微环境平衡起着重要作用,与口腔黏膜关系最为密切的事唾液菌群,链球菌、韦荣氏菌群、奈瑟氏菌群 3 者相对含量的变化,决定着口腔微生态的稳定性^[6-8]。中医药治疗 ROU 在促进溃疡愈合、抗复发等方面具有独特优势。一项研究显示甘草泻心汤治疗 ROU 能起到标本兼治之效^[9]。甘草泻心汤出自张仲景《金匱要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治》,有益气和胃、泻火解毒、清心泻脾等功效,适用于心脾积热型 ROU。骆强等^[10]研究发现,甘草泻心汤加加减辅助治疗复发性口腔溃疡可降低复发率,改善症状,提高疗效。本研究以 2016 年 6 月至 2018 年 6 月江西省儿童医院收治的 ROU 患儿为研究对象,探讨小儿 ROU 应用甘草泻心汤联合维生素 B_{12} 治疗的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2018 年 6 月江西省儿童医院收治的 116 例 ROU 患儿,其中男

51 例,女 65 例;年龄 6 ~ 14 岁,平均年龄 (10.4 ± 1.7) 岁,其中 6 ~ 12 岁 49 例,13 ~ 14 岁 67 例;ROU 病程 3 ~ 15 个月,平均病程 (7.2 ± 1.8) 个月;本次溃疡病程 16 ~ 72 h,平均病程 (41.5 ± 6.6) h。利用随机数字表法将这 116 例患儿随机分成观察组与对照组,各 58 例。其中观察组男 27 例,女 31 例;年龄 6 ~ 14 岁,平均年龄 (10.2 ± 1.5) 岁,其中 6 ~ 12 岁 22 例,13 ~ 14 岁 36 例;ROU 病程 3 ~ 14 个月,平均病程 (6.9 ± 1.6) 个月;本次溃疡病程 18 ~ 72 h,平均病程 (41.9 ± 6.4) h。对照组男 24 例,女 34 例;年龄 6 ~ 14 岁,平均年龄 (10.7 ± 1.8) 岁,其中 6 ~ 12 岁 27 例,13 ~ 14 岁 31 例;ROU 病程 4 ~ 15 个月,平均病程 (7.3 ± 1.9) 个月;本次溃疡病程 16 ~ 70 h,平均病程 (41.2 ± 6.7) h。本研究经江西省儿童医院医学伦理委员会同意(批号 2016-06-15),患者或家属自愿签署知情同意书。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性,本研究过程中,无病例脱落。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照《复发性阿弗他溃疡诊疗指南(试行)》^[11]中制定的 ROU 西医诊断标准。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[12]中复发性口疮心脾积热证的中医辨证标准,主证为①溃疡周围可红肿高起,中央凹陷;②溃疡数目较多,可相互融合成片;③溃疡大小不等,可由小米粒到绿豆或黄豆大小,呈圆或椭圆形;④局部灼热疼痛,口渴欲饮。次证为①尿黄赤;②烦热;③面红口鼻灼干而热;④便干。舌脉象为①舌红而干,苔腻或黄;②脉弦细数。确诊条件:主证必备 + 次证 ≥ 2 项 + 参考舌脉象。

1.3 纳入标准 ①符合 ROU 心脾积热证的诊断标准;②本次溃疡病程 ≤ 3 d;③患儿法定监护人自愿

签订知情同意书;④年龄 6 ~ 14 岁,口腔溃疡发病史 ≥ 2 次;⑤非过敏体质;⑥入组前未有抗 ROU 相关治疗史,或停止治疗时间 > 4 周。

1.4 排除标准 ①患有创伤性溃疡、白塞病等其他口腔黏膜溃疡类疾病者;②有药物过敏史者;③重型 ROU 者;④合并精神疾病、心脏病或肝肾功能不全者;⑤24 h 内有镇痛药使用史者;⑥依从性差,无法配合治疗及检查者;⑦近 3 个月内有皮质类固醇、免疫调节剂全身使用史者;⑧合并严重贫血、消化性溃疡或自身免疫性疾病等可诱发 ROU 的其他疾病者。

1.5 治疗方法 两组患儿均采取相同的基础治疗(包括对其家长进行必要的健康教育,以指导患儿养成良好的生活习惯、保持口腔卫生、合理膳食、充分休息及去除口腔局部刺激因素等)及心理疏导。对照组在此基础上口服维生素 B₁₂ 片(山西云鹏制药有限公司,批号 C160109, C171003, 25 μg/片)治疗,6 ~ 12 岁,1 片/次,1 次/d; 13 ~ 14 岁,1 片/次,2 次/d。同时给予西地碘含片(北京华素制药股份有限公司,国药准字 H10910012, 1.5 mg/片)。观察组在对照组基础上联合甘草泻心汤内服治疗,方药组成:炙甘草 12 g,生半夏、干姜、黄芩、党参片处各 9 g,大枣^① 12 枚,黄连片 3 g;本研究所用中药饮片均来源于江西省儿童医院中草药房,由江西省儿童医院药剂科卢庆红主任药师进行鉴定。煎服方法,每日 1 剂,上药加水 1 L 煎煮,煮取 600 mL,去滓,再煎取药汁 300 mL,分 3 次温服;随证加减,大便秘结甚者,加玄明粉、生大黄各 9 g;口渴甚者,加天花粉 9 g,石膏 15 g;尿少甚者,加滑石、车前子各 9 g;疮面色黄糜烂甚者,加薏苡仁 9 g,黄连片增至 5 g。两组均连续治疗 14 d。

1.6 观察指标 疗效判定标准^[13],显效,D₁P₁;有效,D₀P₁或 D₁P₀;无效,D₀P₀。其中 D 为平均溃疡期,D 明显缩短和无改变,分别记为 D₁,D₀;P 为疼痛指数,P 减小与无变化,则依次记为 P₁,P₀。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

T 淋巴细胞亚群水平测定,治疗前和治疗 14 d 后各采患儿静脉血 3 mL,制备白细胞悬液(密度 1×10⁵个/mL),上 CyFlow® Cube8 型流式细胞仪(德国 Partec 公司)检测,测定外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺)水平,实验数据采用配套软件 CyView 进行实时获取、分析和显示,操作按说明书,最后计算 CD4⁺/CD8⁺。

溃疡面积测量,用标尺对患儿治疗前及治疗 7、

14 d 后口腔中溃疡的最大直径(Φ_{max})和垂直直径(与 Φ_{max} 成 90°,记为 Φ_v)各测量 1 次,由溃疡面积(mm²)=Φ_{max}×Φ_v。

口腔菌群含量检测,患儿于禁饮禁食 2 h 的情况下用纯净水轻微漱口,而后收集唾液 1 mL,置于无菌洁净玻璃器皿中,再用无菌移液器取 500 μL 转入无菌离心管中备用;再经口腔常见细菌(韦荣氏菌、链球菌)标本 DNA 提取,引物特异性验证,以上 2 种细菌标准品制备,最终通过实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)分析韦荣氏菌、链球菌的 DNA 浓度。

统计患儿用药过程中出现的副反应。

1.7 统计学分析 运用统计软件 SPSS 20.0 处理数据,计数资料以%表示,使用χ²检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间两两对比采用 *t* 检验,多组数据比较采取方差分析,组内两两比较选用 SNK-*q* 法;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后观察组总有效率明显高于对照组(χ² = 4.921, *P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察	35	21	2	96.6 ¹⁾
对照	29	20	9	84.5

注:与对照组比较¹⁾*P* < 0.05。

2.2 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较 与本组治疗前比较,两组治疗后外周血 CD3⁺,CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均明显升高(*P* < 0.05),CD8⁺ 水平均明显降低(*P* < 0.05);与对照组比较,治疗后观察组 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺)水平改善更明显(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 两组患者溃疡面积比较 与本组治疗前比较,治疗后两组患儿口腔溃疡面积均逐渐缩小(*P* < 0.05);治疗后观察组治疗 7,14 d 后溃疡面积较对照组同期均明显更小(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 两组患者口腔菌群含量比较 与本组治疗前比较,两组治疗后口腔中韦荣氏菌、链球菌含量均明显增加(*P* < 0.05),治疗后与对照组比较,观察组韦荣氏菌、链球菌含量上升更明显(*P* < 0.05)。见表 4。

表 2 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 58$)

Table 2 Comparison of T lymphocyte subset between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 58$)

组别	时间	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
观察	治疗前	63.27 ± 11.52	30.28 ± 6.37	36.87 ± 8.20	0.81 ± 0.19
	治疗后	68.54 ± 8.18 ^{1,2)}	38.65 ± 4.76 ^{1,2)}	28.54 ± 5.33 ^{1,2)}	1.35 ± 0.23 ^{1,2)}
对照	治疗前	60.09 ± 12.33	29.45 ± 7.03	35.03 ± 7.21	0.78 ± 0.17
	治疗后	64.82 ± 10.39 ¹⁾	34.22 ± 5.94 ¹⁾	32.17 ± 6.75 ¹⁾	1.13 ± 0.25 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3, 4 同)。

表 3 两组患者溃疡面积比较 ($\bar{x} \pm s, n = 58$)

Table 3 Comparison of ulcer area between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 58$)

组别	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
观察	4.87 ± 1.52	2.53 ± 0.65 ^{1,2)}	0.43 ± 0.12 ^{1,2)}
对照	4.72 ± 1.46	3.34 ± 1.07 ¹⁾	0.82 ± 0.17 ¹⁾

表 4 两组患者口腔菌群含量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 58$)

Table 4 Comparison of content of oral flora between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 58$)

组别	时间	韦荣氏菌	链球菌
观察	治疗前	8.03 ± 0.85	7.21 ± 0.93
	治疗后	8.72 ± 0.69 ^{1,2)}	7.98 ± 0.63 ^{1,2)}
对照	治疗前	7.87 ± 0.81	7.02 ± 0.84
	治疗后	8.38 ± 0.77 ¹⁾	7.53 ± 0.78 ¹⁾

2.5 两组患者不良反应比较 两患者未见明显药物不良反应。

3 讨论

ROU 属常见口腔黏膜溃疡类疾病,但其病因及发病机制仍不明。现代医学认为 ROU 的发生发展可能是不良生活习惯、遗传(家族史)、化合物和药物(如 β 受体阻断剂、非甾体抗炎药、牙膏成分等)、免疫(细胞免疫、免疫复合物的形成等)、维生素缺乏、系统性疾病(如缺铁性贫血、中性粒细胞减少、消化道功能紊乱)、微循环障碍、精神状态(如压力过大、焦虑)、微生物感染、局部创伤等多种因素综合作用的结果^[14]。鉴于此,临床针对 ROU 的治疗手段虽很多,但截至目前仍无根治的特效疗法。临床上通常采用补充维生素的方式对小儿 ROU 进行治疗。其治疗的旨在促进溃疡愈合、减轻疼痛,并尽可能延长间歇期、减少复发等。维生素 B₁₂ 能通过防止伤口感染与恶化、促进受损血管内皮细胞和破损皮肤及黏膜修复生长等途径,加速溃疡愈合;同时本品还具有一定的免疫调节能力、保护叶酸在细胞内的转移与贮存等活性作用^[15]。研究显示采用

维生素 B₁₂ 辅助治疗能有效缓解 ROU 患者的疼痛水平、改善生活质量,可作为此类口腔疾病临床治疗的一种经济实惠、操作简便及安全有效的手段^[16]。

复发性口腔溃疡,中医称之为“口疮”“口疡”“口糜”。《医学摘粹》中曰:“脾胃湿寒,胆火上炎,而生口疮。”清朝齐秉惠《齐氏医案》^[17] 认为:“口疮上焦实热,中焦虚寒,下焦阴火,各经传遍所致,当分辨阴阳虚实寒热而治。”上焦实火熏灼、下焦阴火上炎、中焦虚寒或脾虚湿困皆为本病病机。ROU 与口腔微生态环境、免疫系统关系密切,体内外环境因素影响口腔微环境,口腔菌群是舌苔的主要组成部分,不同证型的舌苔状况,口腔菌群组成有所差异。舌中为脾胃,脾开窍于口,脾与口腔正常菌群存在密切的关系。ROU 患者多存在细胞免疫功能失调^[18],主要变现为细胞免疫及体液免疫功能异常,外周血中也出现 CD4⁺ / CD8⁺ 降低表现,中医学的“脾”与免疫系统密切相关,脾胃是维持人体新陈代谢、生理平衡的重要功能。小儿 ROU 属中医学“复发性口疮”范畴。中医认为小儿喜啖煎炒炙烤,内火偏盛,或喂养不当、调护失宜,恣食肥甘厚味,而酿生毒热,邪热蕴结于心脾,熏发上焦,发为口疮,加之小儿体质虚弱,以致口疮反复发作,迁延难愈^[19]。故其治则宜偏重“泻心脾积热、清热解毒、益气扶正”等治法。故而本研究对证施治选用中医名方甘草泻心汤。方中重用炙甘草,旨在清上焦之火、益中州之虚、补脾和胃,为君药;生半夏燥湿;黄芩片、黄连片能泻上、中焦之火,但易伤津伤胃,为此与干姜、大枣配伍,以和胃养阴生津;党参片补中益气。可见全方可共奏益气健脾、和胃清心、泻热解毒之功效,恰好与小儿 ROU 心脾积热证的病机要点高度相符。本研究中观察组总有效率较对照组明显升高;治疗 7, 14 d 后口腔溃疡面积较对照组同时点均明显更小,且两组患儿均无明显副反应发生。说明小儿 ROU 采取甘草泻心汤辅助维生素 B₁₂ 治疗可加速患儿口腔溃疡愈合,效果明显,且安全性高。从甘草

泻心汤的方证分析,可能与其温热寒并用(生半夏、大枣、干姜、黄芩片、黄连片)以调和阴阳,辛苦合用(生半夏、干姜、黄芩片、黄连片)以使升降复常,补泻兼施(炙甘草、大枣、党参片、黄芩片、黄连片)以调虚实,纵观本中医经方有标本兼治之功有关。现代药理研究表明甘草泻心汤具有增强机体免疫功能、镇痛、抗炎和抗口腔溃疡等药理作用^[20]。

ROU 的发生与 T 淋巴细胞亚群失衡密切相关,患者主要表现为 CD3⁺,CD4⁺ 水平,CD4⁺/CD8⁺ 水平出现不同程度的降低,相反 CD8⁺ 水平却相对升高。体内 T 淋巴细胞功能异常,可引起体液免疫功能改变,当机体免疫力长期处于较低水平时,在某些诱因的作用下会不断破坏口腔黏膜上皮的完整性,进而诱发 ROU^[21]。口腔菌群的稳定对维持口腔内环境的稳定性具有积极作用,一般情况下口腔正常菌群与宿主间保持着动态平衡,发挥着保护宿主的作用,一旦菌群失调,平衡被打破,会损伤宿主而产生相应疾病。唾液菌群(如韦荣氏菌、链球菌等)作为口腔正常菌群之一与口腔黏膜的关系最为密切。有研究称口腔菌群变化参与了 ROU 的发生发展,患者主要呈现出唾液菌群中韦荣氏菌、链球菌含量下降,从而不利于口腔黏膜微环境稳定性的维护,故而引起 ROU^[22]。本研究中观察组治疗后外周血 CD3⁺,CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 和口腔中韦荣氏菌、链球菌含量较对照组同期均明显更高,而外周血 CD8⁺ 水平明显更低;提示甘草泻心汤联合维生素 B₁₂ 治疗小儿 ROU 的效果切实。一项动物实验显示甘草泻心汤能通过升高 ROU 大鼠模型外周血中 CD4⁺ 细胞数,降低 CD8⁺ 细胞数及提高 CD4⁺/CD8⁺ 的途径,调节机体 T 淋巴细胞亚群失衡,继而发挥抗 ROU 的作用^[23]。药理研究证实黄芩中黄芩素、黄芩苷等有效成分具有调节口腔菌群动态平衡的作用^[24]。由此可见,这或许亦是本研究采用甘草泻心汤辅助治疗小儿 ROU 增效的部分关键机制。

综上所述,小儿 ROU 应用甘草泻心汤联合维生素 B₁₂ 治疗可明显加速患儿口腔溃疡愈合,维持血中 T 淋巴细胞亚群动态平衡,纠正口腔微生态环境紊乱,效果明显,安全可靠。通过中医药干预口腔微生态菌群^[25],改善患者免疫功能,进一步深入揭示中药达成临床疗效的微生态学内涵,有助于全面弄清 ROU 的发病机制,从而更好地指导临床治疗,但对于本中西医结合疗法的具体作用机制和有效性、安全性,仍需更多随机对照试验加以证实。

[参考文献]

[1] Tecco S, Sciara S, Pantaleo G, et al. The association between minor recurrent aphthous stomatitis (RAS), children's poor oral condition, and underlying negative psychosocial habits and attitudes towards oral hygiene [J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1):136.

[2] Edgar N R, Saleh D, Miller R A. Recurrent aphthous stomatitis: a review [J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2017, 10(3):26-36.

[3] 孙宁,李东盼,袁斌,等. 维生素 B₁₂联合绞股蓝煎剂对复发性口腔溃疡患者 T 淋巴细胞亚群、溃疡面积及疼痛评分影响研究[J]. 中华保健医学杂志, 2018, 20(2):128-131.

[4] 王栋,李言君,付爱丽,等. 复发性口腔溃疡患者外周血调节性 T 细胞和白细胞介素 2 水平的表达[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(24):7287-7290.

[5] 杜华珍,袁玲,熊胜晖,等. 老年口腔黏膜病与免疫因子相关性分析[J]. 现代诊断与治疗,2017,28(19):3608-3609.

[6] 时小红,文乾钧,彭茜茜,等. 复发性口腔溃疡的发病特征及其微生态干预疗效[J]. 解放军医学杂志, 2018,43(9):806-810.

[7] 齐乐. 复发性口腔溃疡患者口腔微生态菌群情的检验结果分析[J]. 中华航空航天医学杂志, 2017, 28(4):464-465.

[8] 陈会娟,毕伟博,崔红生. 复发性口腔溃疡的郁热病机与六经辨证探析[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8):2989-2992.

[9] 李思敏,包洁,汪琴静,等. 甘草泻心汤治疗复发性口腔溃疡的研究综述[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(8):639-642.

[10] 骆强,赵申. 甘草泻心汤加减辅助辨治小儿复发性口腔溃疡 [J]. 吉林中医药,2017,37(9):934-936.

[11] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会, 中华口腔医学会中西医结合专业委员会. 复发性阿弗他溃疡诊疗指南(试行)[J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(7):402-404.

[12] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:333-337.

[13] 中华口腔医学会口腔粘膜病专业委员会. 复发性阿弗他溃疡疗效评价的试行标准[J]. 中华口腔医学杂志, 2002, 15(3):234.

[14] Hamed S, Sadeghpour O, Shamsardekani M R, et al. The most common herbs to cure the most common oral disease: stomatitis recurrent aphthous ulcer (RAU) [J]. Iran Red Crescent Med J, 2016, 18(2):e21694.

[15] 尹崇志,聂敏海. 加味导赤散与维生素 B₁₂ 对大鼠口腔溃疡血清 IL-6 及 TNF-α 水平影响分析[J]. 重庆医

学, 2017, 46(23):3192-3194.

[16] 柯春霞,戴芸. 维生素 B₁₂缓解复发性阿弗他溃疡疼痛的疗效观察[J]. 精细与专用化学品, 2016, 24(3):20-21.

[17] 清·齐秉惠. 齐氏医案[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008;117.

[18] Vermeire S, O’Byrne S, Keir M, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial [J]. Lancet, 2014, 384(9940):309-318.

[19] 陈杰,丁维俊. 从伏邪理论探讨复发性口腔溃疡的中医病因病机[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(2):164-165, 212.

[20] 张保国,刘庆芳. 甘草泻心汤药理研究与临床应用[J]. 中成药, 2014, 36(5):1048-1050.

[21] 江南,罗亮,刘莉,等. 复发性阿弗他溃疡患者可溶性程序性死亡受体 1 及可溶性程序性死亡配体 1 表达与免疫功能的相关性[J]. 华西口腔医学杂志, 2017, 35(3):286-290.

[22] Seoudi N, Bergmeier L A, Drobniewski F, et al. The oral mucosal and salivary microbial community of Behcet’s syndrome and recurrent aphthous stomatitis [J]. J Oral Microbiol, 2015, 7(4):27150.

[23] 王金凤,刘文辉,荆雪宁,等. 甘草泻心汤配方颗粒剂对复发性口腔溃疡模型大鼠的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(11):143-146.

[24] 周学东,黄正蔚,李继遥,等. 黄芩对三种主要致龋菌生长、产酸及产胞外多糖的影响[J]. 华西医科大学学报, 2002, 33(3):391-393.

[25] 陈杰,丁维俊. 复发性口腔溃疡微生物及免疫学机制与中医相关性探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(13):202-207.

[责任编辑 张丰丰]