南京农业大学学报 2026,49(3):593-605
Journal of Nanjing Agricultural University
http://nauxb.njau.edu.cn
DOI:10.7685/jnau.202411015

刘欣,卢炫圻,马馨馨,等. 中药复方对复发性口腔溃疡大鼠模型的治疗效果及作用机制研究[J]. 南京农业大学学报,2026,49(3):593-605.
Liu X,Lu X Q,Ma X X,et al. Study on the therapeutic effects and mechanisms of traditional Chinese medicine compound on rats with recurrent oral ulcers[J]. Journal of Nanjing Agricultural University,2026,49(3):593-605.

中药复方对复发性口腔溃疡大鼠模型的治疗效果及作用机制研究

刘欣[1],卢炫圻[1],马馨馨[1],沃佳昀[1],张德云[1],田维鹏[2],吕红萌[2],王德云[1*]

(1.南京农业大学动物医学院,江苏 南京 210014;
2.乖宝宠物食品集团股份有限公司宠物营养研究与发展中心,山东 聊城 252000)

摘要:[**目的**]本文旨在研究中药复方对复发性口腔溃疡(recurrent oral ulcers,ROU)模型大鼠的药效及作用机制。[**方法**]首先选择用金银花、知母、麦冬和淡竹叶4味中药组成中药复方,采用液质联用(LC-MS)法对中药复方中化学成分进行定性分析,接着将35只SD大鼠随机均分为阳性药对照组(20 mg·kg^{-1}左旋咪唑)、中药复方低(15 mg·kg^{-1}中药)剂量组、中药复方高(45 mg·kg^{-1}中药)剂量组、模型组、空白对照组。除空白组外,其他4组用免疫化学联合诱导法建立大鼠ROU模型,然后,各组分别连续给药7 d。给药期间每日拍照记录大鼠溃疡恢复情况及大鼠体重和采食量,给药结束后立即处死大鼠,制备大鼠口腔溃疡组织切片,观察大鼠口腔溃疡愈合情况;酶联免疫吸附法检测大鼠血清中炎性相关因子含量;免疫组化法检测大鼠溃疡组织VEGF蛋白的表达水平;水溶性四唑蓝法、硫代巴比妥酸法和比色法检测溃疡组织中氧化应激相关因子的含量;高通量测序法检测大鼠盲肠粪便微生物种群的丰度。[**结果**]ROU模型成功构建后,与空白组相比,建模的4组大鼠体重均显著降低($P<0.05$),建模组之间无明显差异;给药结束后,与空白组相比,模型组大鼠体重及采食量显著降低,溃疡明显;溃疡组织中VEGF表达量显著降低;血清中IL-6、TNF-α水平显著升高($P<0.05$);溃疡组织中SOD、GSH-Px活性下降,MDA含量显著升高($P<0.05$);大鼠肠道微生物菌群失调。与模型组比较,中药复方组大鼠体重及采食量显著升高($P<0.05$),溃疡组织愈合明显;溃疡组织中VEGF表达量明显提高;血清中炎性因子水平显著下调($P<0.05$),溃疡组织中SOD、GSH-Px活性显著升高($P<0.05$),MDA含量显著降低($P<0.05$);大鼠粪便微生物菌群平衡恢复,在门水平上,厚壁菌门平均相对丰度下降,趋近于空白对照组。[**结论**]经大鼠复发性口腔溃疡模型验证,中药复方具有抗炎、抗氧化、促进溃疡组织血管生长,调节肠道微生物菌群进而促进ROU大鼠溃疡恢复的作用。

关键词:中药复方;复发性口腔溃疡;炎性因子;氧化应激;肠道菌群
中图分类号:S853.6;R781.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1000-2030(2026)03-0593-13

Study on the therapeutic effects and mechanisms of traditional Chinese medicine compound on rats with recurrent oral ulcers

LIU Xin[1],LU Xuanqi[1],MA Xinxin[1],WO Jiayun[1],ZHANG Deyun[1],
TIAN Weipeng[2],LÜ Hongmeng[2],WANG Deyun[1*]

(1.College of Veterinary Medicine,Nanjing Agricultural University,Nanjing 210014,China;
2.Nutrition Research and Development Center Gambol Pet Group Co.,Ltd.,Liaocheng 252000,China)

Abstract:[**Objectives**]The paper aimed to investigate the pharmacological effects and mechanisms of action of traditional Chinese medicine compound on a rat model of recurrent oral ulcers(ROU). [**Methods**]First,a compound herbal formula consisting of four Chinese medicinal herbs—honeysuckle,anemarrhena,ophiopogon,and bamboo leaf—was selected,and liquid chromatography-mass spectrometry(LC-MS)was employed to perform qualitative analysis of the chemical constituents in the formula. And thirty-five SD rats were randomly and evenly divided into five groups:a positive control group(20 mg·kg^{-1} levamisole),a low-dose group of traditional Chinese medicine compound(15 mg·kg^{-1} of traditional Chinese medicine),a high-dose group of traditional Chinese medicine compound(45 mg·kg^{-1} of traditional Chinese medicine),a model group,and a blank control group. Except for the blank control group,the other four groups were induced to establish a rat ROU model using an immunochemical combined induction method,and each group was administered medication continuously for 7 days. During the medication period,photographs were taken

收稿日期:2024-11-13
基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFD1801103);企业横向项目(HMQY23052)
*通信作者:王德云,教授,研究方向为中兽医学,E-mail:dywang@njau.edu.cn。

daily to record the recovery of the rat's ulcers as well as the rats' body weight and food intake. After the medication was completed, the rats were immediately euthanized, and oral ulcer tissue sections were prepared to observe the healing of the rat's oral ulcers. The content of inflammatory-related factors in the rat serum was detected using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method; the expression of VEGF protein content in the rat ulcer tissue was detected using the immunohistochemical method; the content of oxidative stress-related factors in the ulcer tissue was detected using the water-soluble tetrazolium blue method, thiobarbituric acid method, and colorimetric method; and the richness of microbial species in the rat cecal feces was detected using high-throughput sequencing methods. [**Results**] After the model was established, the body weights of the four modeling groups of rats significantly decreased compared with the blank group ($P < 0.05$), with no significant differences among the modeling groups. After drug administration, compared with the blank group, the body weight and food intake of the model group rats significantly decreased, and ulcers were evident. The expression of VEGF in the ulcer tissue was significantly reduced. The levels of IL-6 and TNF-α in the serum significantly increased ($P<0.05$). The activities of SOD and GSH-Px in the ulcer tissue decreased, while the content of MDA significantly increased ($P<0.05$). The fecal microbiota of the rats was also imbalanced. Compared with the model group, the body weight and food intake of rats in the traditional Chinese medicine compound significantly increased ($P<0.05$); the healing of ulcer tissue was markedly evident; the expression of VEGF in the ulcer tissue was significantly enhanced; the levels of inflammatory factors in the serum were significantly downregulated ($P<0.05$), and the activities of SOD and GSH-Px in the ulcer tissue were significantly elevated ($P<0.05$); the content of MDA was significantly reduced ($P<0.05$); the balance of microbial flora in the rat feces was restored, and at the phylum level, the average relative abundance of Firmicutes decreased, approaching that of the blank control group. [**Conclusions**] The immunohistochemical combined induction method successfully established a rat model of complex oral ulcers. The traditional Chinese medicine compound demonstrated anti-inflammatory, antioxidant, and angiogenic properties in ulcer tissues, and regulated gut microbiota, thereby promoting ulcer healing in ROU rats.

Keywords: traditional Chinese medicine compound; recurrent oral ulcers; inflammatory factors; oxidative stress; gut microbiota

复发性口腔溃疡(recurrent oral ulcer, ROU)是一种常见的、多发生于口腔黏膜的疾病,其特征是周期性发作的疼痛性溃疡,严重影响患者的日常生活[1]。ROU 确切病因尚不明确,但普遍认为与免疫、心理、遗传等多种因素有关[2]。目前,西医常用全身药物治疗或局部药物治疗及物理治疗的方法来治疗复发性口腔溃疡,但这些方法只能暂时缓解症状,很难彻底治愈,且伴随一定的副作用,如导致口腔黏膜抵抗力下降,增加感染风险,影响唾液腺的分泌等[3]。

中药复方因副作用小,来源天然,且不易产生耐药性[4],越来越多的研究开始关注其在 ROU 治疗中的应用,中药复方通过多种草药的协同作用,能够从多个靶点发挥作用,调节机体的整体状态,从而改变口腔溃疡的发病环境,降低复发的可能性[5-6]。传统中医理论为中药复方的组方提供了坚实的理论基础。中医理论认为,复发性口腔溃疡的发生与"内因"和"外因"有关。内因主要包括机体内热积聚或阴虚火旺等,外因则包括外邪入侵等[7]。中药复方的组方原则正是基于这些中医理论,通过辨证论治,选择合适的中草药组合来调整机体的阴阳平衡,从而达到治疗效果。

本研究通过对 ROU 进行中医辨证,提出"清热解毒、滋阴降火"的治疗原则,选择金银花、知母、麦冬、淡竹叶四味药进行组方。其中:金银花性寒,味甘,入肺胃经,具有清热解毒,疏散风热的功效,为君药[8];淡竹叶性寒,味甘、淡,归心、胃、小肠经,具有清热泻火,除烦止渴的功效;知母性寒,味苦、甘,归肺、胃、肾经,具有清热泻火、滋阴润燥的功效,二者共为臣药[9-10]。麦冬性微寒,味甘、微苦,归心、肺、胃经,具有养阴生津、润肺清心的功效,为佐药[11]。四味药相互配合,共同发挥清热解毒、滋阴生津、泻火止痛的功效。接着采用免疫化学联合诱导法建立大鼠复发性口腔溃疡模型,通过该模型探讨中药复方对大鼠口腔溃疡的治疗效果及部分作用机制,为复发性口腔溃疡的临床治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 主要仪器与材料

酶标仪(Multiskan FC)购于赛默飞世尔上海仪器有限公司;精密电子天平(FA1104N)购于上海精密科学仪器有限公司;离心机(TDL-880-2B)购于上海安亭科学仪器厂;超声细胞粉碎机(SCIENTZ-IID)购于宁波新芝生物科技股份有限公司;旋转蒸发仪(SY-5000)购于上海亚荣生化仪器厂;超高效液相仪(U3000)购于 Thermo Fisher Scientific;高分辨质谱仪(Q Exactive)购于 Thermo Fisher Scientific。

金银花、淡竹叶、知母、麦冬等中药均购自安徽亳州市真源堂药业有限公司,左旋咪唑购自广东南国药

业有限公司,冰醋酸购自麦克林生化科技股份有限公司。

大鼠细胞肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、大鼠白介素 6(IL-6)含量测定试剂盒均购自杭州联科生物技术股份有限公司,谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性测定试剂盒、丙二醛(MDA)含量测定试剂盒、超氧化物歧化酶(SOD)活性测定试剂盒均购自南京建成生物公司。

1.2　试验动物

SPF 级 SD 大鼠 67 只,6~8 周龄,体重(180±20)g,购自江苏华创信诺医药科技有限公司,合格证批号:SCXK(鲁)2022 0006。

1.3　中药组方与提取

中药复方:金银花 20 g、淡竹叶 10 g、知母 10 g、麦冬 5 g。按比例精确称取各药物,加入 10 倍体积的去离子水中,浸泡 30 min 后煎煮 1.5 h,过滤后取残留滤渣加入 8 倍体积的去离子水,再次煎煮 1 h 后过滤。合并 2 次滤液,抽滤去除不溶性杂质,浓缩采用旋转蒸发仪,50 ℃浓缩至浓缩液密度为 1.2~1.25 $g\cdot cm^{-3}$,放入喷雾干燥机,制得喷雾干燥粉备用。

1.4　中药复方中化合物鉴定

1.4.1　样本处理　称取 102.3 mg 样本,加 1 mL 甲醇,研磨仪研磨,振荡混匀 10 min,12 000 $r\cdot min^{-1}$离心 10 min,取上清液待测。

1.4.2　上机检测　液相色谱条件:分析柱为 ACQUUITYTM Premier HSS T3 1.8 μm VanGuard™ FIT 2.1 mm×100 mm Column;柱温 45 ℃;流动相由 0.1%甲酸(流动相 A)和 100%乙腈(流动相 B)组成,流速为 0.3 $mL\cdot min^{-1}$;紫外检测器的检测波长分别为 254 和 268 nm。梯度洗脱程序:0~1 min,流动相 B 比例 2%;1~5 min,流动相 B 比例线性增加至 100%;5.5~14 min,流动相 B 100%;14.1 min,流动相 B 比例迅速降至 2%,并在 14.1~16 min 保持该比例,以实现色谱柱的平衡。每个组分的分析时间为 16 min。

质谱条件:一级质谱参数:Resolution:70 000;AGCtarget:1e6;Maximum IT:50 ms;Scanrange:150~1 500 *m/z*;二级质谱参数:Resolution:17 500;AGCtarget:1e5;Maximum IT:50 ms;TopN:10;NCE/stepped NCE:10、30、55。

1.5　动物分组、造模及给药

1.5.1　动物分组　遵循随机、对照、重复的原则,将 35 只 SD 大鼠均分为 5 组,分别为阳性药(左旋咪唑)组(LH)、中药复方低剂量组(Low)、中药复方高剂量组(High)、模型组(Mod)、空白对照组(Con),每组 7 只。

1.5.2　动物造模　参照湖北中医药大学刘诗琦[12]的方法,进行大鼠复发性口腔溃疡模型的制备。选取 32 只 SD 大鼠,通过 1%的戊巴比妥钠进行麻醉并实施颈椎脱臼以人道处死。随后取其头部,在无菌条件下使用消毒剪刀沿口腔脸颊部位切开,注射生理盐水形成皮丘,利用剪刀和镊子小心剥离口腔黏膜,将其放入无菌培养皿中。使用无菌滤纸吸干黏膜上的水分,剪碎并称重后,放入玻璃匀浆瓶中,加入等量的磷酸盐缓冲液(0.1 $mol\cdot L^{-1}$,pH7.4),1 200 $r\cdot min^{-1}$匀浆 20 min。再将混合物转移至无菌离心管中,超声处理 20 min,接着在 4 ℃条件下 8 000 $r\cdot min^{-1}$离心 15 min,收集上清液,使用 BCA 法测定上清液中的总蛋白浓度,并调节最终蛋白浓度为 8 $mg\cdot mL^{-1}$,分装于无菌 EP 管中,-20 ℃条件下保存。在使用免疫抗原乳化剂前,取适量的口腔黏膜组织匀浆上清液,融化后与等量的弗氏完全佐剂混合,充分搅拌形成稳定的乳化剂,直至在水中形成“油包水”的不分散状态即可。免疫抗原乳化剂要现配现用。

在试验的前一天,对除空白组外的 28 只大鼠进行剃毛处理,以备注射。在脱毛区域两侧各选一点,皮下注射制备好的免疫抗原乳化剂,每点 0.1 mL。每周 1 次,连续注射 8 周。在注射抗原后的第 54 天,使用 1%的戊巴比妥钠对大鼠进行腹腔注射麻醉,固定大鼠后用无菌棉球擦干下唇口腔黏膜,将 3 mm×3 mm 的 50%冰醋酸滤纸片放置于黏膜上 30 s,然后取下。48 h 后观察口腔内黏膜是否出现典型的“黄、红、凹、痛”溃疡症状,以此作为成功建立口腔溃疡模型的判断标准。

1.5.3　动物给药　造模成功后当日即给药,中药复方低、高剂量组分别给予 3 mL(15 $mg\cdot kg^{-1}$和 45 $mg\cdot kg^{-1}$)灌胃给药,阳性药组按 3 mL(20 $mg\cdot kg^{-1}$左旋咪唑)灌胃给药,每日给药 1 次,连续给药 7 d。空白组、模型组每日灌服同体积的生理盐水。

1.6　检测指标

1.6.1　大鼠体重及采食量测定　从治疗第 1 天起每日称量并记录各组大鼠体重及采食量变化。

1.6.2 溃疡组织病理学观察 从治疗第1天起每天拍照记录大鼠口腔溃疡恢复情况,灌服中药完毕处死各组大鼠,采集其口腔黏膜样本,取一部分完整黏膜组织,迅速浸泡在4%多聚甲醛溶液中固定。随后,将样本进行石蜡包埋并连续切片至5 μm厚,接着进行H&E染色处理,在光学显微镜下观察口腔黏膜的组织结构和炎症细胞的浸润情况。此外,按照Masson染色试剂盒的指导方法对样本进行染色,以观察胶原纤维的变化情况。

1.6.3 大鼠口腔黏膜组织匀浆 将采集到的大鼠口腔黏膜组织,使用PBS清洗以去除残留的血液,使用眼科剪刀在低温条件下将黏膜组织剪成小块,将剪碎的组织放入EP管中称量,并加入组织质量10倍的NP-40裂解液。在低温条件下,使用细胞粉碎机彻底破碎组织。将破碎后的组织匀浆在4 ℃、5 000 $r\cdot min^{-1}$离心20 min,收集上清液,分装后保存在-20 ℃的冰箱中以备后续使用。

1.6.4 免疫组化染色检测 溃疡组织中血管内皮生长因子(VEGF)蛋白的表达、包埋、切片步骤同H&E染色,将石蜡切片进行脱蜡及水化处理,使用高压锅进行抗原修复,以暴露目标抗原;使用3%过氧化氢处理切片,以阻断内源性过氧化物酶活性;在4 ℃下使用正常血清封闭非特异性结合位点;将切片与特异性的VEGF一抗孵育;使用与一抗宿主相匹配的二抗进行孵育;使用显色剂(如3,3′-二氨基联苯胺)进行显色反应;使用苏木精等核染料进行复染,以增强细胞核的对比度,使用光学显微镜观察并记录VEGF的表达情况。

1.6.5 大鼠血清中炎症相关因子水平测定 取大鼠血清上清液,按ELISA试剂盒说明书操作进行上清液中IL-6和TNF-α水平的测定。

1.6.6 大鼠溃疡组织中氧化应激相关因子含量测定 取制备好的大鼠口腔黏膜组织匀浆上清液,采用水溶性四唑蓝法(WST)和硫代巴比妥酸法(TBA)检测大鼠溃疡组织中丙二醛(MDA)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活性;比色法检测大鼠溃疡组织中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性。检测过程严格按照试剂盒使用指南进行操作。

1.6.7 大鼠肠道微生物菌群多样性测定 在试验的最后1 d,处死各组大鼠,收集其粪便样本放入2 mL EP管中。将粪便样品在液氮中研磨成粉末,使用快速DNA提取试剂盒从肠道内容物中提取总DNA,并通过10 $g\cdot L^{-1}$琼脂糖凝胶电泳来检测提取的基因组DNA的纯度和浓度。选取细菌16 S rRNA基因的V4区域(约280 bp)进行PCR扩增,每个样本进行3次重复试验。将同一样本的PCR产物合并后进行20 $g\cdot L^{-1}$琼脂糖凝胶电泳检测,使用凝胶回收试剂盒从凝胶中回收PCR产物,再次通过20 $g\cdot L^{-1}$琼脂糖电泳检测纯度。根据电泳结果进行初步定量,使用荧光定量系统对PCR产物进行精确定量,然后根据测序需求将产物按比例混合,构建测序文库进行测序。通过Miseq平台获取成对末端(PE)序列数据,再对这些序列进行拼接,并进行质量控制和筛选,随后进行操作分类单元(OTU)聚类分析和物种分类学分析。根据OTU分析的结果,对样本进行alpha多样性分析,并评估测序的覆盖度。此外,利用分类学数据,在不同分类层次上分析群落结构,并预测*16S*基因功能。最终,进行一系列统计分析和数据可视化处理。

1.7 数据处理与分析

试验数据用SPSS 23.0、GraphPad prism 10和Image J软件依次进行统计学分析,进行单因素方差分析(ANOVA)和多组间数据(Duncan's)以及两组间数据差异显著性比较(t检验)。$P<0.05$表示差异显著,$P<0.01$表示差异极显著。

2 结果与分析

2.1 中药复方中化合物的定性分析结果

中药复方提取物的总离子流见图1,通过中药质谱数据库(HMDB)和手动文献比对,从质谱总离子流图中共定性得到575种化合物,其中正离子模式定性359个化学成分,负离子模式定性216个化学成分。正离子模式下化合物的质谱光谱主要为$[2M+H]^+$、$[M+2H]^{2+}$、[M+H]+[M+Na]$^+$、$[M+K]^+$、$[M+NH4]^+$、$[M-CO_2+H]^+$、$[M-H_2O+H]^+$、$[M-NH_3+H]^+$及$[M-OH+H]^+$的准分子离子峰,负离子模式下主要为$[2M-H]^-$、$[M+HCO3]^-$、$[M+HCO0]^-$、$[M-H_2O-H]^-$、$[M-H]^-$和$[M-NH_3-H]^-$的准分子离子峰。质谱总离子流中色谱峰所代表的化合物定性结果按相对含量高低排序的前30位化合物见表2。

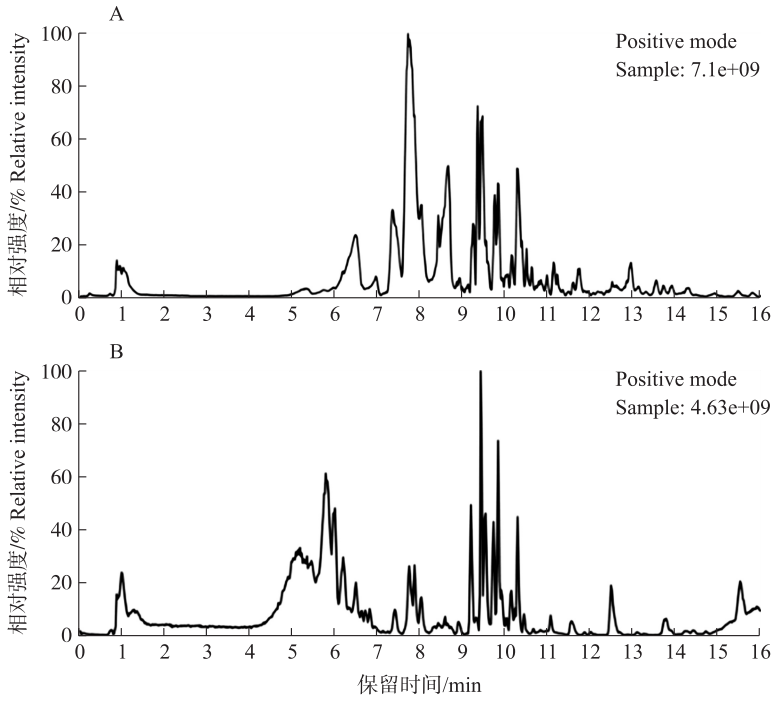

图 1　正离子(A)和负离子(B)模式下的总离子流图

Fig. 1　Total ion current plots in positive(A) and negative(B) ion modes

表 1　中药复方中化合物的定性分析结果

Table 1　The qualitative analysis results of compounds in traditional Chinese medicine formulations

序号 No.	化合物名称 Compound name	*m/z*	保留时间/s Retention time	精准分子质量 Exact mass	质量误差/10^{-6} Quality deviation	分子式 Formula	分类 Classes
1	Cosmosiin	433.112 9	399.4	432.105 64	0.043	$C_{21}H_{20}O_{10}$	黄酮类 Flavonoids
2	Adrenosterone	257.190 0	497.5	300.172 54	0.071	$C_{19}H_{24}O_3$	类固醇 Steroids
3	Isoetin	301.035 4	438.1	302.042 65	0.084	$C_{15}H_{10}O_7$	黄酮类 Flavonoids
4	Isoferulic acid	195.065 2	80.8	194.057 91	0.090	$C_{10}H_{10}O_4$	酚类 Phenols
5	Morphine	286.143 8	366.2	285.136 49	0.130	$C_{17}H_{19}NO_3$	生物碱 Alkaloids
6	N-acetyltryptophan	245.093 2	393.2	246.100 44	0.159	$C_{13}H_{14}N_2O_3$	氨基酸 Amino acids
7	Alpha-eudesmol	267.196 5	482.8	222.198 35	0.218	$C_{15}H_{26}O$	萜类 Terpenes
8	Quercetin 3-galactoside	463.088 3	405.3	464.095 47	0.225	$C_{21}H_{20}O_{12}$	黄酮类 Flavonoids
9	Matairesinol	359.148 8	426.2	358.141 63	0.300	$C_{20}H_{22}O_6$	苯丙素类 Carbamates
10	3-O-methylkaempferol	299.092 4	473.2	300.063 39	0.308	$C_{16}H_{12}O_6$	黄酮类 Flavonoids
11	Syringin	433.135 0	148.4	372.142 03	0.332	$C_{17}H_{24}O_9$	苯丙素类 Carbamates
12	Astragalin	449.108 0	418.3	448.100 56	0.371	$C_{21}H_{20}O_{11}$	黄酮类 Flavonoids
13	Verbenalin	371.133 8	417.2	388.136 94	0.399	$C_{17}H_{24}O_{10}$	萜类 Terpenes
14	Xanthurenic acid	206.044 7	343.6	205.037 51	0.401	$C_{10}H_7NO_4$	酮醛酸、酚类 Ketoacid, phenols
15	Onopordopicrin	305.174 6	501.8	348.157 28	0.416	$C_{19}H_{24}O_6$	萜类 Terpenes
16	Hesperidin	611.191 5	413.9	610.189 76	0.493	$C_{28}H_{34}O_{15}$	黄酮类 Flavonoids
17	16-hydroxyhexadecanoic acid	271.228 0	547.8	272.235 13	0.532	$C_{16}H_{32}O_3$	有机酸 Organic acids
18	Salidroside	345.118 9	384.8	300.120 90	0.581	$C_{14}H_{20}O_7$	酚类 Phenols
19	6′-malonylcosmosiin	475.123 2	367.3	518.106 04	0.595	$C_{24}H_{22}O_{13}$	黄酮类 Flavonoids
20	Poriferasterol	369.388 2	705.4	412.370 50	0.698	$C_{29}H_{48}O$	类固醇 Steroids
21	Saccharopine	275.201 4	515.4	276.132 13	0.881	$C_{11}H_{20}N_2O_6$	氨基酸 Amino acids
22	Docosahexaenoic acid	329.247 2	449.1	328.240 22	0.892	$C_{22}H_{32}O_2$	酮醛酸 Ketoacid
23	Isopentenyl adenosine	336.166 3	427.2	335.159 35	0.961	$C_{15}H_{21}N_5O_4$	核苷 Nucleoside
24	Caffeic acid	179.034 8	363.8	180.042 26	1.008	$C_9H_8O_4$	苯丙素类 Carbamates
25	Bergapten	215.035 2	63.3	216.042 26	1.021	$C_{12}H_8O_4$	苯丙素类 Carbamates
26	Miraxanthin	303.133 6	328.0	346.116 48	1.079	$C_{17}H_{18}N_2O_6$	氨基酸 Amino acids
27	6-hydroxydaidzein	271.059 8	456.9	270.052 82	1.097	$C_{15}H_{10}O_5$	黄酮类 Flavonoids
28	Santin	343.213 0	501.5	344.089 60	1.163	$C_{18}H_{16}O_7$	黄酮类 Flavonoids
29	Dodecanedioic acid	229.144 80	425.8	230.151 80	1.201	$C_{12}H_{22}O_4$	酮、醛、酸 Ketones, aldehydes, acids
30	Abscisic acid	263.129 2	435.7	264.136 15	1.233	$C_{15}H_{20}O_4$	萜类 Terpenes

2.2 中药复方对 ROU 大鼠体重及采食量的影响

体重及采食量变化可以从侧面反映 ROU 大鼠的恢复情况，试验期间每日记录大鼠体重及采食量变化。由图 2-A 可知：造模成功后，中药复方低剂量组、中药复方高剂量组、模型组、阳性药组大鼠体重与空白组相比显著下降，但中药复方低剂量组、中药复方高剂量组、模型组、阳性药组之间体重无明显差异，表明免疫化学联合法建立大鼠复发性口腔溃疡模型不会造成大鼠体重降低；造模成功后，空白组大鼠采食量趋于稳定，而模型组大鼠采食量在第 5 天出现下降，阳性药组、中药复方低剂量组、中药复方高剂量组大鼠采食量稳步上升（图 2-B）。上述结果表明，不同剂量的中药复方对大鼠因口腔溃疡疼痛所带来的采食量减少有一定的缓解作用。试验期间，空白对照组大鼠体重稳步增加，而模型组大鼠体重在第 3 天开始恢复，而第 5 天则开始下降，阳性药组、中药复方低剂量组、中药复方高剂量组大鼠体重从第 3 天开始恢复（图 2-C）。这些结果表明，各剂量的中药复方对大鼠口腔溃疡所致的采食量下降及体重损失具有一定的缓解作用。

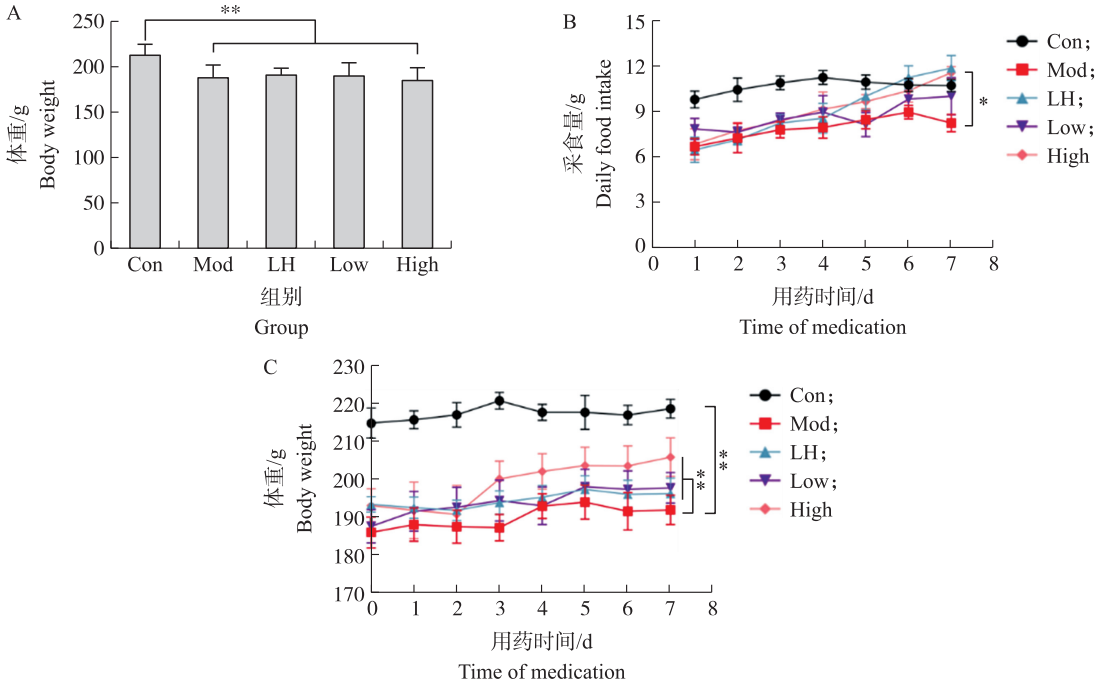

图 2 大鼠体重及采食量变化分析（$n=7$）

Fig. 2 Analysis of changes in rat body weight and food intake

A. 造模结束后大鼠体重变化；B. 给药期间大鼠采食量变化；C. 给药期间大鼠体重变化。

A. Changes in rat body weight after model establishment; B. Changes in rat food intake during the medication period; C. Changes in rat body weight during the medication period.

Con：空白组 Blank control group；Mod：模型组 Model group；LH：阳性药组 Positive control group；Low：中药复方低剂量组 Low-dose group of traditional Chinese medicine compound；High：中药复方高剂量组 High-dose group of traditional Chinese medicine compound.

$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$. The same as follows.

2.3 中药复方对 ROU 大鼠溃疡组织愈合状况的影响

每日观察大鼠溃疡组织愈合情况，并拍照记录，以评估中药复方对大鼠复发性口腔溃疡的治疗效果。从图 3 可知：造模前，各组大鼠口腔黏膜呈光滑、均匀的粉红色，未出现充血、水肿现象；造模成功第 1 天，除空白组外各组大鼠口腔黏膜均可见中央凹陷，表面覆盖黄色假膜的溃疡；造模成功后，对大鼠进行分组治疗，随着时间的推移，治疗第 4 天，用药组大鼠溃疡面积均减少，黄色假膜减少，治疗第 7 天用药组溃疡完全愈合。

2.4 中药复方对 ROU 大鼠溃疡组织病理变化的影响

为进一步验证中药复方对复发性口腔溃疡的治疗作用，采用 H&E 染色法观察中药复方对 ROU 大鼠溃疡组织炎性细胞分布的影响。结果如图 4 所示：健康大鼠口腔黏膜上皮组织结构完整，无炎症细胞浸润等病理变化；与空白组相比，模型组大鼠溃疡组织出现大量炎症细胞浸润，上皮组织结构完整性被破坏；与模型组相比，用药组大鼠炎性细胞浸润有所下降，溃疡组织明显愈合；与阳性药对照组比较，中药复方高剂

量组无明显差异；与中药复方低剂量组比较，中药复方高剂量组炎性细胞浸润下降更明显，表明中药复方高剂量组对改善 ROU 大鼠口腔黏膜组织炎性细胞浸润效果优于中药复方低剂量组。

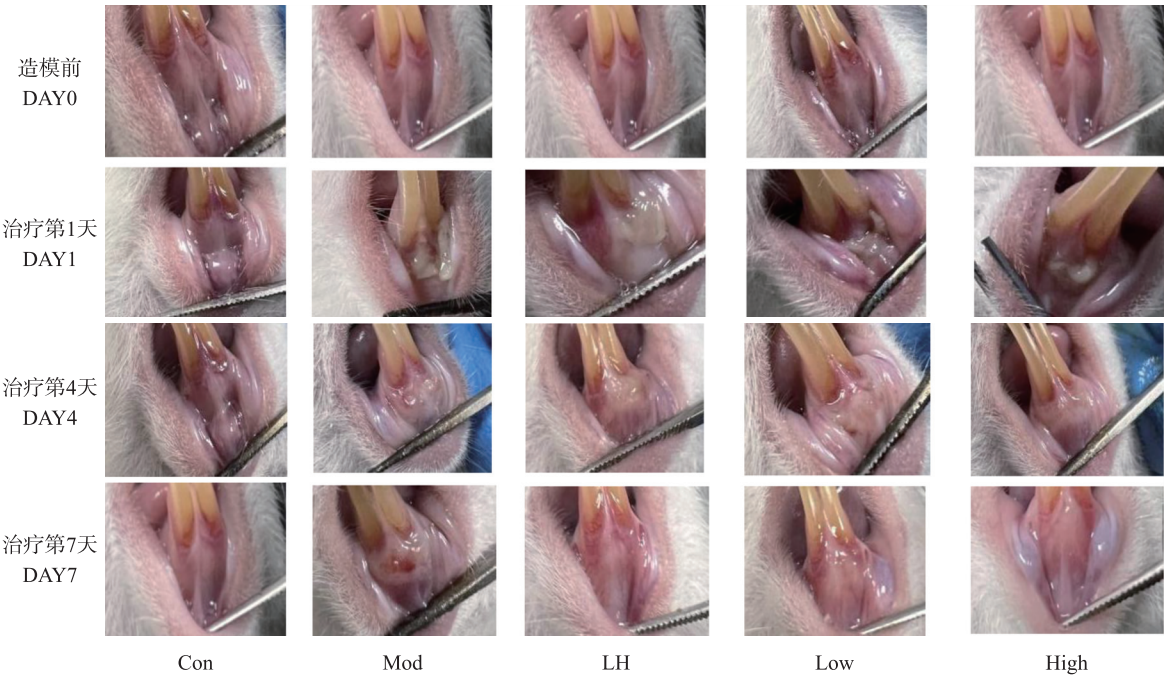

图 3　大鼠溃疡组织愈合情况观察（n=7）

Fig. 3　Observation of ulcer tissue healing in rats

DAY0：The day before model establishment；DAY1，DAY4，DAY7：The day after 1，4，7 days of treatment with traditional Chinese medicine compound.

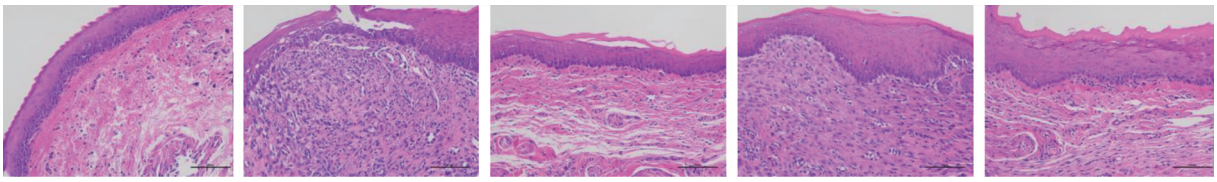

图 4　大鼠溃疡组织病理变化分析（×200）

Fig. 4　Analysis of pathological changes in rat ulcer tissue

2.5　中药复方对 ROU 大鼠溃疡组织形态变化的影响

为进一步评估中药复方对 ROU 大鼠溃疡组织形态变化的影响，Masson 染色后对大鼠溃疡组织进行观察。结果如图 5 所示：空白对照组大鼠上皮观察到有序且致密的胶原纤维沉积；与空白组比较，模型组大鼠上皮组织被破坏，结缔组织内充满松散无序排列的胶原纤维；与模型组比较，用药组上皮组织结构完整性恢复，与阳性药组比较，中药复方高剂量组无明显差异；与中药复方低剂量组比较，中药复方高剂量组胶原纤维排列有序且致密。以上结果表明中药复方高剂量组对促进 ROU 大鼠溃疡组织恢复效果优于中药复方低剂量组。

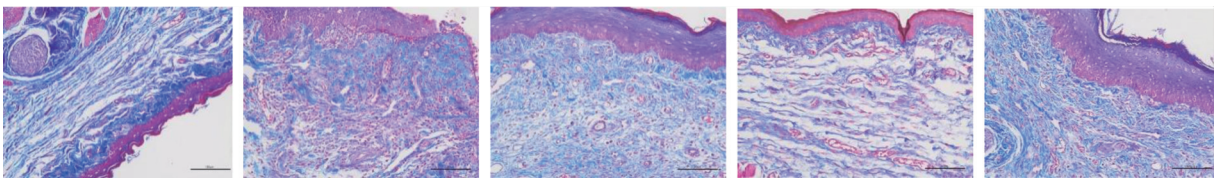

图 5　大鼠溃疡组织形态变化分析（×200）

Fig. 5　Morphological changes analysis of rat ulcer tissue

2.6 中药复方对 ROU 大鼠溃疡组织中 VEGF 表达的影响

VEGF 是一种促进血管生成的关键因子,为评估中药复方促进溃疡组织血管再生的能力,采用免疫组化法检测溃疡组织中 VEGF 的表达。结果如图 6 所示:VEGF 表达呈棕黄色或棕褐色颗粒,正常大鼠口腔黏膜组织内有 VEGF 蛋白表达,模型组及阳性药组大鼠溃疡组织内几乎没有 VEGF 蛋白表达,而中药复方低剂量组、中药复方高剂量组大鼠溃疡组织中 VEGF 蛋白表达量明显提升,中药复方高剂量组 VEGF 表达量高于中药复方低剂量组。以上结果表明中药复方可以促进 ROU 大鼠溃疡组织中 VEGF 蛋白的表达,进而促进溃疡组织血管的生成,且中药复方高剂量组效果优于中药复方低剂量组。

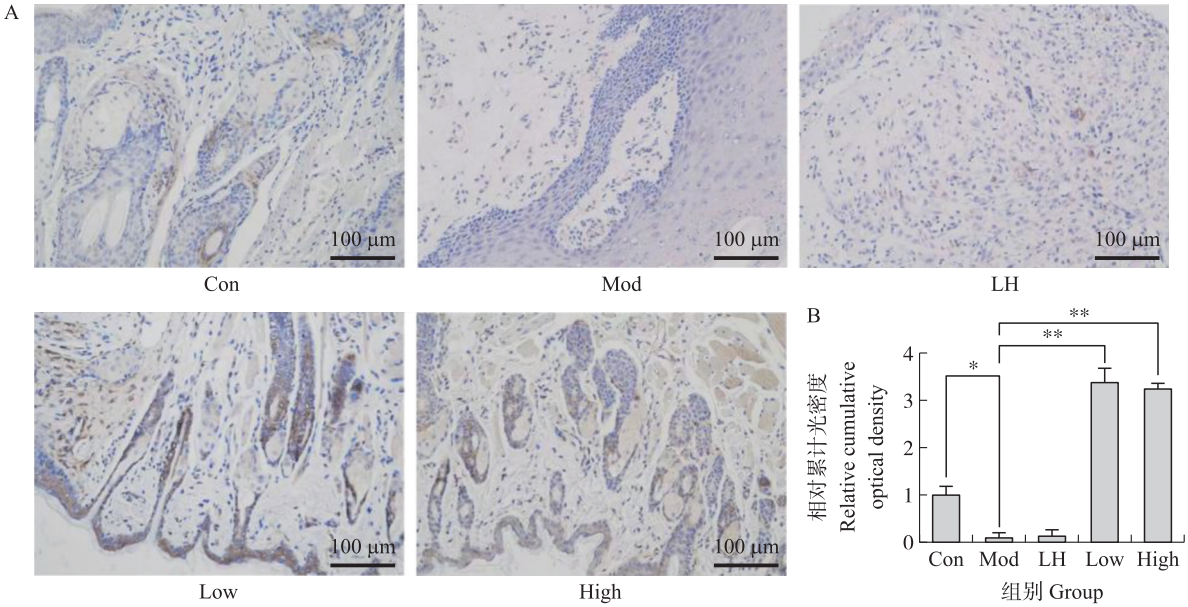

图 6 大鼠溃疡组织中 VEGF 表达的免疫组化染色观察(A,×200)和统计分析(B)

Fig. 6 Immunohistochemical staining of VEGF expression in rat ulcer tissue(A,×200) and statistical analysis(B)

2.7 中药复方对 ROU 大鼠血清中炎症相关因子水平的影响

为进一步了解中药复方的抗炎能力,采用酶联免疫吸附法检测大鼠血清中 TNF-α 和 IL-6 水平。结果如图 7 所示:与空白组相比,模型组大鼠血清中 TNF-α、IL-6 水平显著上升;与模型组相比,用药组 TNF-α、IL-6 水平明显降低;与阳性药组相比,中药复方高剂量组无明显差异。上述结果表明中药复方具有一定的抗炎能力,能够降低 ROU 大鼠血清中 IL-6、TNF-α 水平,且中药复方高剂量组抗炎能力优于中药复方低剂量组,说明中药复方有一定的抗炎能力,且表现为一定的剂量效应。

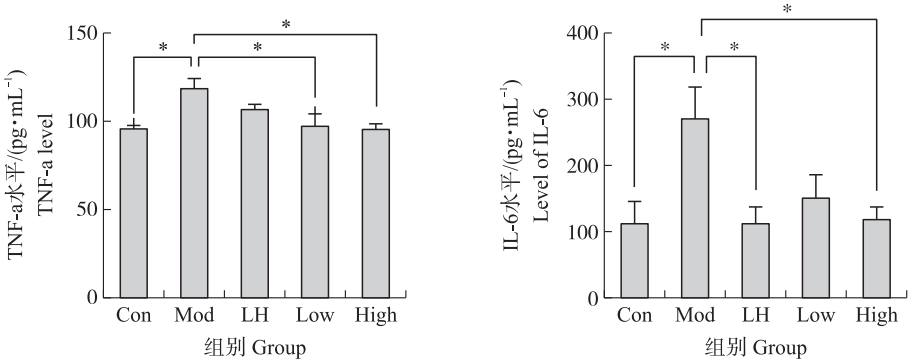

图 7 大鼠血清中炎症相关因子水平分析(n=7)

Fig. 7 Analysis of inflammatory factor levels in rat serum

2.8 中药复方对 ROU 大鼠溃疡组织中氧化应激相关指标水平的影响

为探究中药复方的抗氧化应激能力,采用水溶性四唑蓝法(WST)和硫代巴比妥酸法(TBA)对大鼠溃疡组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性及丙二醛(MDA)含量进行了测定;采用比色法对大鼠溃疡组织中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性进行了测定。结果如图 8 所示:模型组大鼠溃疡组织中 SOD 和 GSH-Px

活性与空白组相比降低,MDA 含量升高;中药复方低剂量组大鼠溃疡组织中 SOD 和 GSH-Px 活性与模型组相比极显著上升($P<0.01$,$P<0.001$),MDA 含量显著降低($P<0.05$),中药复方高剂量组大鼠溃疡组织中 SOD 活性与阳性药组相比降低,GSH-Px 活性与阳性药组相比升高,MDA 含量与阳性药组相比降低。这些结果表明模型组大鼠口腔黏膜组织经历了一定的氧化应激损伤,中药复方可以缓解这种损伤,具有一定的抗氧化应激能力且中药复方低剂量组的抗氧化能力优于中药复方高剂量组。

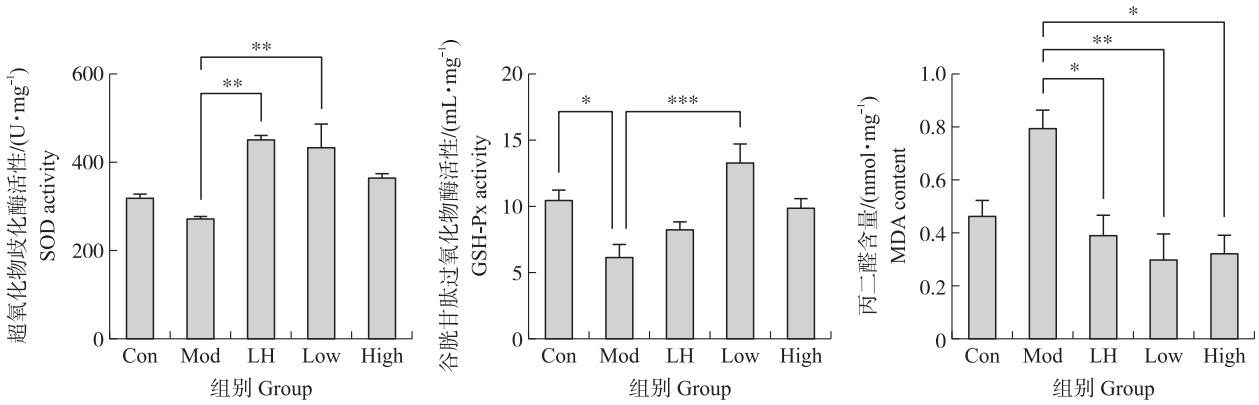

图 8　大鼠溃疡组织中氧化应激相关指标含量分析($n=7$)

Fig. 8　Analysis of oxidative stress-related factor levels in rat ulcer tissue

2.9　中药复方对 ROU 大鼠肠道微生物菌群的影响

2.9.1　中药复方对 ROU 大鼠肠道 OTU 数量的影响　在上述研究中,中药复方高剂量组在多个指标上表现出明显的改善趋势,因此,为初步了解空白组、模型组和中药复方高剂量组大鼠肠道之间共有、特有的物种及各组间的物种组成特征,绘制了物种韦恩图。如图 9 所示:空白组和模型组肠道微生物共有的 OTU 有 1 109 个,而空白组和中药复方高剂量组大鼠肠道微生物组共有的 OTU 有 1 174 个,与模型组相比,中药复方高剂量组与空白组的菌群结构组成更相似。上述结果表明中药复方对于 ROU 大鼠肠道微生物的种类和数量的恢复具有一定效果。

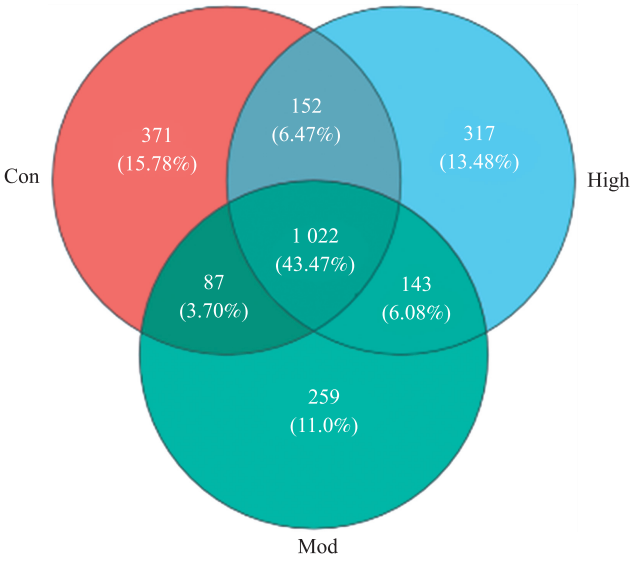

图 9　大鼠肠道 OTUs 数量分析($n=7$)

Fig. 9　Analysis of the number of OTUs in rat gut microbiota

2.9.2　中药复方对 ROU 大鼠肠道菌群 alpha 多样性的影响　Alpha 多样性分析是衡量特定区域内物种多样性的重要指标,可以反映该群落内物种的丰富度,分析各组 alpha 多样性的常用指数(ACE、Chao、Sobs 和 Shannon 指数)以评估中药复方对大鼠肠道微生物菌群 alpha 多样性的影响。结果如图 10 所示:与空白组比较,模型组 ACE、Chao 和 Sobs 指数显著下降;与模型组比较,中药复方高剂量组 ACE、Chao 和 Sobs 指数显著升高;模型组 Shannon 指数与空白组相比下降;中药复方高剂量组 Shannon 指数与模型组相比显著升高。上述结果表明,中药复方可以促进 ROU 大鼠的肠道微生物 alpha 多样性恢复。

2.9.3　中药复方对 ROU 大鼠肠道菌群 beta 多样性影响的主成分分析　PCoA(principal coordinates analysis)是一种多维统计分析方法,用于研究样本之间的相似性或差异性。本试验样品分析结果如图 11-A 所示:模型组大鼠肠道微生物群落组成与空白组相比发生了明显改变;而经过中药复方治疗后,中药复方高剂量组大鼠肠道微生物群落与模型组相比也发生了改变。上述结果表明,中药复方能够调节 ROU 大鼠肠道微生物群落组成。

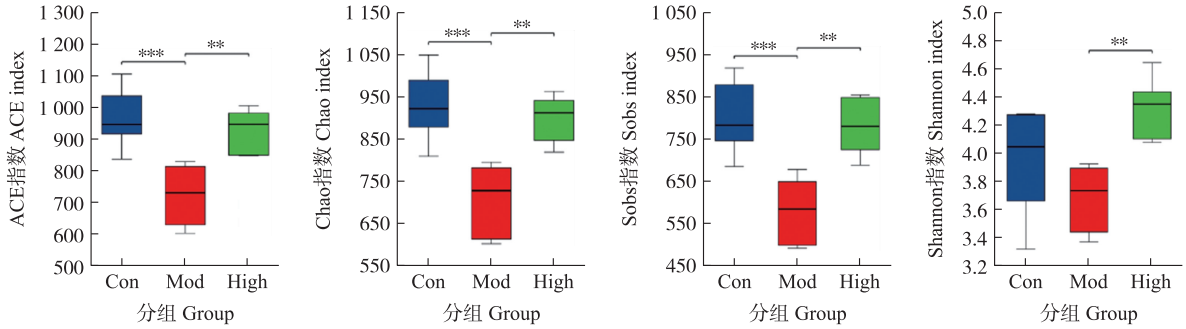

图 10 大鼠肠道菌群 alpha 多样性指数($n=7$)

Fig. 10 Index of alpha diversity in rat gut microbiota

UPGMA 是一种层次聚类分析方法,可用于比较不同条件下微生物群落的组成差异。该方法是将进化历史中各世代出现的次数视为恒定,生成系统发生树。当趋异出现时,从同一节点出发到 2 个 OTU 间支链的长度相同。2 个样本之间距离越近,其物种组成越相似,支链也越短。如图 11 所示:与空白组相比,模型组物种组成发生了改变;而与模型组相比,中药复方高剂量组物种组成进一步发生了改变。上述结果表明,中药复方能够调节 ROU 大鼠肠道微生物物种组成,与 PCoA 分析结果一致。

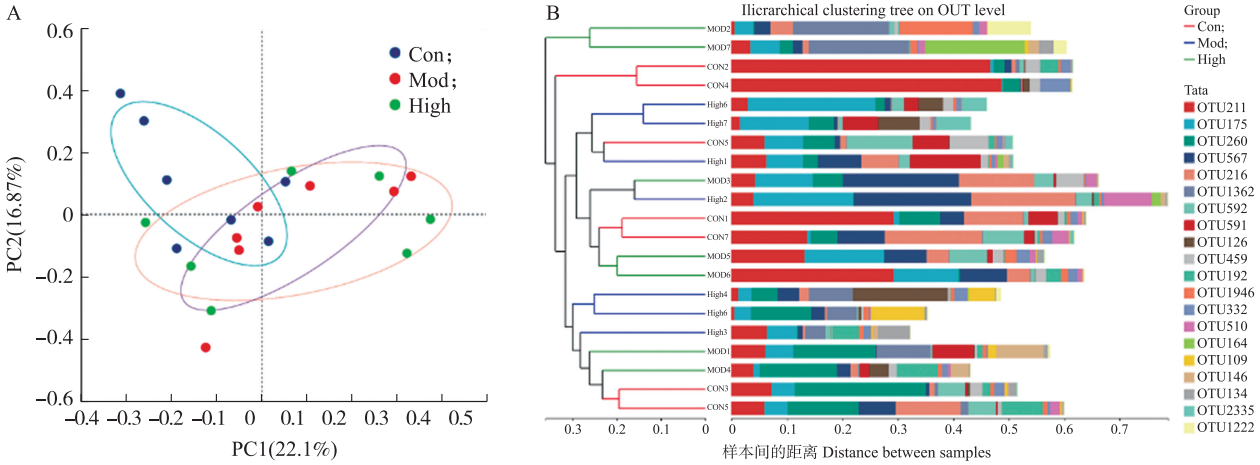

图 11 大鼠肠道菌群 beta 多样性的 PCoA(A)和 UPGMA(B)分析($n=7$)

Fig. 11 The PCoA(A)and UPGMA(B)analysis of beta diversity of the rat gut microbiota

2.9.4 中药复方对 ROU 大鼠肠道菌群结构影响 通过分析大鼠肠道微生物门水平结构,明确主要菌门相对丰度,并进一步解析菌属层面的丰富度与多样性,以此系统评估大鼠肠道菌群健康及整体肠道健康状况。结果如图 12 所示:在门水平上,空白组、模型组、中药复方高剂量组的主要微生物菌群是一致的,均为 4 种,优势菌门均为厚壁菌门(Firmicutes),其中空白组厚壁菌门相对丰度为 56%,模型组厚壁菌门相对丰度升高至 70%;中药复方高剂量组中厚壁菌门相对丰度下降至 56%,趋近于空白组。以上结果表明,复发性口腔溃疡可能导致大鼠肠道微生物组厚壁菌门平均相对丰度升高,而中药复方可以逆转这种改变。在属水平上,与空白组相比,模型组 *Muribaculaceae*、毛螺菌属(*Lachnospiraceae*)平均相对丰度降低;与模型组相比,中药复方组 *Muribaculaceae*、毛螺菌属平均相对丰度升高;与空白组比较,模型组大鼠梭菌属(*Clostridia UCG-014*)平均相对丰度升高;与模型组比较,中药复方高剂量组大鼠梭菌属平均相对丰度降低,趋于正常组。以上结果表明中药复方具有矫正 ROU 大鼠肠道微生物菌群失衡的作用。

3 讨论

口腔溃疡是一种常见的口腔黏膜疾病,其特点是周期性发作的疼痛性溃疡,现代医学认为复发性口腔溃疡的发生可能受多种因素的影响,包括免疫、遗传、营养、心理、环境等[13]。而中医则认为口疮(口腔溃疡)的发生原因有内因和外因 2 种,内因主要是机体积热或阴虚,外因主要包括外邪入侵机体[14-15]。本研究所用中药复方是根据中医临床辨证要点及中医组方原则组成新复方的提取物。

VEGF 通过激活血管内皮细胞表面的酪氨酸激酶受体,促进这些细胞的增殖、分化和迁移,进而促成

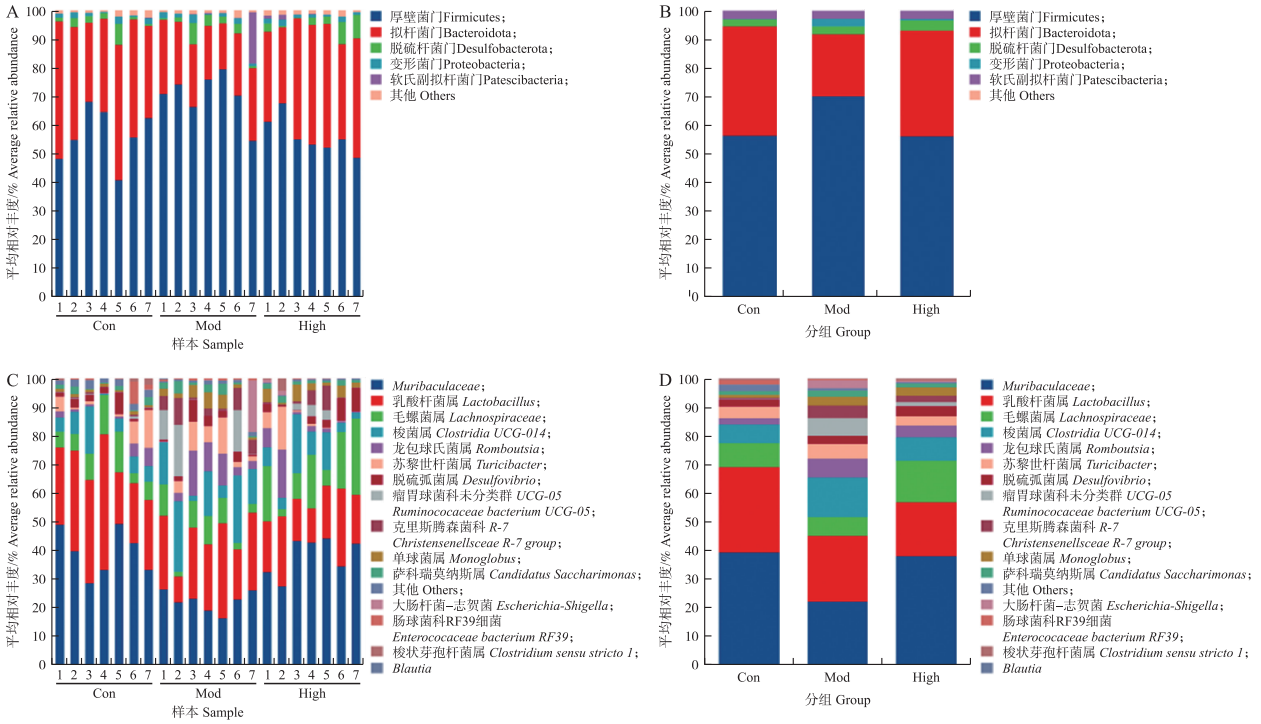

图 12　大鼠肠道菌群门水平（A、B）和属水平（C、D）结构分析（$n=7$）

Fig. 12　Analysis of the phylum-level (A, B) and the genus-level (C, D) of the gut microbiota structure in rats

新血管的生成[16]；VEGF 同样参与调节伤口愈合，通过激发血管平滑肌细胞的生长和分化，促进新血管的形成，VEGF 在口腔溃疡的修复过程中，表达水平的变化与病情的进展有直接联系[17]。本研究发现，与正常空白组比较，模型组大鼠口腔黏膜组织中 VEGF 含量降低。与模型组相比，中药复方治疗组，大鼠口腔溃疡组织中的 VEGF 含量明显升高，表明中药复方可以上调大鼠溃疡组织中 VEGF 的表达，对 ROU 大鼠口腔黏膜损伤修复具有较好的效果。

在西医学领域，口腔溃疡的发生与炎性反应密切相关。炎症发生过程中，组织会产生并释放多种促炎因子，如 IL-6、TNF-α 等，这些因子是复发性口腔溃疡发生发展过程中的关键因子[18]。本研究结果发现，模型组大鼠血清中 TNF-α、IL-6 水平与空白组相比显著升高，说明 ROU 大鼠出现了炎性反应；中药复方高、低剂量组大鼠血清中 TNF-α、IL-6 水平与模型组相比均显著降低，表明中药复方具有抗炎作用，能抑制炎性反应。

氧化应激是生物体内活性氧（ROS）的生成和清除不平衡状态，这种状态通常会导致对细胞成分（如脂质、蛋白质和 DNA）的损伤[19]。管翠强等[20]研究结果表明，氧化应激在复发性口腔溃疡的形成中起到关键作用。本研究发现，ROU 模型组的大鼠溃疡组织中谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）和超氧化物歧化酶（SOD）活性降低，同时丙二醛（MDA）含量升高，这些都是氧化应激的典型生物标志物。上述结果表明，ROU 大鼠的口腔黏膜组织经历了一定的氧化应激损伤。给予中药复方的治疗组显著提高了 GSH-Px 和 SOD 活性，并降低了 MDA 含量，这表明中药复方具有明显的抗氧化能力。这种抗氧化作用可能通过清除过多的自由基、增强内源性抗氧化防御系统、减轻氧化损伤来实现，从而保护口腔黏膜细胞，促进溃疡创面的愈合。

肠道微生物群通过调节机体代谢途径和免疫系统，在动物体内平衡中发挥着重要作用。该系统的不平衡与许多全身炎症性疾病有关[21]；肠道微生物与口腔溃疡之间的关系是一个新兴的研究领域，Jin 等[22]的研究结果表明，肠道微生物群的失衡可能与口腔溃疡的发生发展有密切联系，这种联系可能是因为口腔–肠道轴之间的潜在联系[23-24]。本研究探讨了中药复方对 ROU 大鼠模型肠道微生物的影响，结果表明，中药复方能够显著改善 ROU 大鼠的肠道微生物失衡状况。具体表现在以下几个方面：1）肠道微生物多样性的改善。ROU 模型大鼠的肠道微生物多样性降低，这可能与疾病状态下肠道环境的改变有关[25]，经中药复方治疗后，大鼠肠道微生物的物种丰富度和多样性得到显著提升，这可能与中药复方中多种活性成分对肠道环境的调节作用有关；2）肠道微生物菌群结构的调整。ROU 模型大鼠的肠道微生物菌

群结构发生了显著变化,门水平上,特别是厚壁菌门的相对丰度增加,经中药复方治疗后,厚壁菌门的相对丰度降低,趋近于健康水平,这与 Wang 等[26]的研究结果一致。Lin 等[27]在报道中指出 *Muribaculaceae* 菌属、毛螺菌属为肠道中的有益菌属,能够帮助宿主分解多种膳食纤维等,对于宿主肠道健康维持具有重要作用;Zhang 等[28]研究指出梭菌属为肠道中有害菌属,会毒害肠道上皮细胞等,危害肠道健康。本研究结果中,ROU 大鼠肠道 *Muribaculaceae*、毛螺菌属平均相对丰度降低,梭菌属平均相对丰度升高,经中药复方治疗后,*Muribaculaceae*、毛螺菌属平均相对丰度升高,梭菌属平均相对丰度降低。这些结果表明中药复方可能通过调整 ROU 大鼠肠道微生物菌群结构,提高有益菌丰度并降低有害菌丰度来改善肠道微环境,从而对 ROU 的治疗产生积极作用。

综上所述,本研究以金银花、知母、麦冬、淡竹叶四味药组成的中药复方具有抗炎、抗氧化、促进溃疡组织新血管生成,调节 ROU 大鼠肠道微生物菌群从而促进 ROU 大鼠溃疡恢复的效果。本研究结果为中药复方治疗复发性口腔溃疡提供了试验依据,并揭示了其部分作用机制,为其后期临床应用和市场开发提供了依据。

参考文献 References:

[1] 王海舰,徐耀,王金星,等. 甘草泻心汤联合复方氯己定含漱液治疗复发性口腔溃疡寒热错杂证的临床研究[J]. 中国疗养医学,2025,34(4):48-51.
Wang H J, Xu Y, Wang J X, et al. Clinical observation of Gancao Xiexin Decoction combined with compound chlorhexidine gargle in the treatment of recurrent oral ulcer[J]. Chinese Journal of Convalescent Medicine,2025,34(4):48-51(in Chinese with English abstract).

[2] 王恩顺,李子煜,韩于辉,等. 黄精多糖对口腔溃疡模型大鼠的治疗作用及其机制研究[J]. 安徽医专学报,2024,23(3):75-77,81.
Wang E S, Li Z Y, Han Y H, et al. Therapeutic effects of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides on oral ulcer model rats and its mechanism study[J]. Journal of Anhui Medical College,2024,23(3):75-77,81(in Chinese with English abstract).

[3] 黄日镇,胡永志,黄光伟,等. 两种中草药牙膏抗口腔溃疡作用的药理试验[J]. 口腔护理用品工业,2024,34(2):4-6.
Huang R Z, Hu Y Z, Huang G W, et al. Pharmacological experiment on the anti-ulcer effect of two kinds of Chinese herbal toothpaste[J]. Oral Care Industry,2024,34(2):4-6(in Chinese).

[4] 董续加,汪志恒,林芳竹,等. 中药复方对猪繁殖与呼吸综合征的防治效果及母猪生产性能的影响[J]. 畜牧与兽医,2024,56(7):112-116.
Dong X J, Wang Z H, Lin F Z, et al. Effect of traditional Chinese medicine on productive performance of and the incidence of porcine reproductive and respiratory syndrome in sows[J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine,2024,56(7):112-116(in Chinese with English abstract).

[5] 徐峰,应灿,何赢伟. 泻黄散火汤治疗复发性口腔溃疡的临床观察[J]. 中国中医药科技,2023,30(5):915-917.
Xu F, Ying C, He Y W. Clinical observation on the treatment of recurrent oral ulcer with Xiehuang Sanhuo decoction[J]. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology,2023,30(5):915-917(in Chinese).

[6] 刘惠梅,李珊,高峰. 中医药治疗复发性口腔溃疡的临床研究进展[J]. 广西中医药,2023,46(3):75-78.
Liu H M, Li S, Gao F. Clinical research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of recurrent oral ulcers[J]. Guangxi Journal of Traditional Chinese Medicine,2023,46(3):75-78(in Chinese with English abstract).

[7] 马力亚,李梅梅,黄玉卓,等. 基于“气火”理论探讨泻心汤类方“异病同治”溃疡性疾病[J/OL]. 中医学报,2024:1-5. (2024-11-04). https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx filename=HNZK2024110100D&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ.
Ma L Y, Li M M, Huang Y Z, et al. Based on the theory of “Qi-fire”, this paper discusses the ulcerative diseases of Xiexin Decoction[J/OL]. Acta Chinese Medicine,2024:1-5. (2024-11-04). https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx filename=HNZK2024110100D&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ(in Chinese with English abstract).

[8] 王嘉璐,张彩凤,徐润杨,等. 金银花活性成分的功能及应用研究进展[J]. 食品安全导刊,2025(12):180-182,186.
Wang J L, Zhang C F, Xu R Y, et al. Research progress on functions and applications of active components of *Lonicera japonica* Thunb[J]. China Food Safety Magazine,2025(12):180-182,186(in Chinese with English abstract).

[9] 吴倩,张福利,张健,等.《临证指南医案》中竹叶用法探析[J]. 环球中医药,2025,18(2):246-249.
Wu Q, Zhang F L, Zhang J, et al. Analysis on the usage of bamboo leaves in *Clinical Guide to Medical Records*[J]. Global Traditional Chinese Medicine,2025,18(2):246-249(in Chinese).

[10] 景燕燕,尤旭颖,王坤宁,等.《神农本草经》与经方应用之知母篇[J]. 山东中医药大学学报,2025,49(1):46-50,56.
Jing Y Y, You X Y, Wang K N, et al. *Shennong's Classic of Materia Medica* and Zhimu(*Anemarrhenae rhizoma*) in application of classic formulas[J]. Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,2025,49(1):46-50,56(in Chinese with English abstract).

[11] 牛情园,黄丽萍,刘红宁. 麦冬本草考证、化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊,2025:1-15. (2025-05-12). https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx filename=ZYHS2025043000X&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ.
Niu Q Y, Huang L P, Liu H N. Research progress on textual research, chemical composition, pharmacological action and clinical application of

Ophiopogon japonicus[J/OL]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine,2025:1-15. (2025-05-12). https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx filename=ZYHS2025043000X&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ(in Chinese with English abstract).

[12] 刘诗琦. 愈口宁介导 JAK/STAT 信号通路对心脾积热型 RAU 大鼠 Th1/Th2 失衡的调节[D]. 武汉:湖北中医药大学,2021.
Liu S Q. Regulation of JAK/STAT signaling pathway mediated by yukouning on Th1/Th2 imbalance in heart spleen heat type RAU rats[D]. Wuhan:Hubei University of Chinese Medicine,2021(in Chinese with English abstract).

[13] Bilodeau E A,Lalla R V. Recurrent oral ulceration:etiology,classification,management,and diagnostic algorithm[J]. Periodontology,2000,80(1):49-60.

[14] 任国华,孙亚丽,赵继业,等. 甘草泻心汤合外治法治疗脾虚湿热型复发性口腔溃疡的临床研究[J]. 中国民族医药杂志,2024,30(4):4-8.
Ren G H,Sun Y L,Zhao J Y,et al. Clinical study of *Glycyrrhiza* Xiexin Decoction combined with external treatment for spleen deficiency damp-heat type recurrent oral ulcer[J]. Journal of Medicine and Pharmacy of Chinese Minorities,2024,30(4):4-8(in Chinese with English abstract).

[15] 项凤梅,章德林. 从虚论治慢性复发性口腔溃疡[J]. 江西中医药大学学报,2024,36(4):26-27.
Xiang F M,Zhang D L. Treating chronic recurrent oral ulcer from the deficiency theory[J]. Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine,2024,36(4):26-27(in Chinese with English abstract).

[16] Brozovic S,Vucicevic-Boras V,Mravak-Stipetic M,et al. Salivary levels of vascular endothelial growth factor(VEGF)in recurrent aphthous ulceration[J]. Journal of Oral Pathology & Medicine,2002,31(2):106-108.

[17] Susanto H,Saraswati R M A,Nugraha P A,et al. Topical adipose mesenchymal stem cell metabolites regulate the expression of MMP-1,MMP-9,EGF,TGF-β in oral mucosa ulcer rat model[J]. The Saudi Dental Journal,2024,36(6):932-939.

[18] Zeng Y Y,Gao Y J,He L M,et al. Multifunctional polysaccharide composited microneedle for oral ulcers healing[J]. Materials Today Biology,2023,22:100782.

[19] Yahata T,Hamaoka K. Oxidative stress and Kawasaki disease:how is oxidative stress involved from the acute stage to the chronic stage[J]. Rheumatology,2017,56(1):6-13.

[20] 管翠强,郭洪波,武云霞,等. 复发性口腔溃疡患者的氧化应激与细胞免疫状态研究[J]. 中国药物与临床,2018,18(6):884-885.
Guan C Q,Guo H B,Wu Y X,et al. Study on oxidative stress and cellular immune status in patients with recurrent oral ulcer[J]. Chinese Remedies & Clinics,2018,18(6):884-885(in Chinese).

[21] Duvallet C,Gibbons S M,Gurry T,et al. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses[J]. Nature Communications,2017,8:1784.

[22] Jin B L,Wang P F,Liu P Q,et al. Genetic connectivity of gut microbiota and oral ulcers:a Mendelian randomization study[J]. International Dental Journal,2024,74(4):696-704.

[23] Nakajima M,Arimatsu K,Kato T,et al. Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver[J]. PLoS One,2015,10(7):e0134234.

[24] Arimatsu K,Yamada H,Miyazawa H,et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota[J]. Scientific Reports,2014,4:4828.

[25] O'Brien C L,Kiely C J,Pavli P. The microbiome of Crohn's disease aphthous ulcers[J]. Gut Pathogens,2018,10(1):44.

[26] Wang Q Q,Sun Y,Zhou T Y,et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine n-oxide pathway contributes to the bidirectional relationship between intestinal inflammation and periodontitis[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology,2023,12:1125463.

[27] Lin L F,Tang R Y,Liu Y L,et al. Research on the anti-aging mechanisms of *Panax ginseng* extract in mice:a gut microbiome and metabolomics approach[J]. Frontiers in Pharmacology,2024,15:1415844.

[28] Zhang C,Jiao S M,Wang Z A,et al. Exploring effects of chitosan oligosaccharides on mice gut microbiota in *in vitro* fermentation and animal model[J]. Frontiers in Microbiology,2018,9:2388.

责任编辑:周广礼