

· 学术探讨 ·

复发性口腔溃疡微生物及免疫学机制与中医相关性探讨

陈杰, 丁维俊*

(成都中医药大学 基础医学院, 成都 610075)

[摘要] 复发性口腔溃疡(ROU)为口腔黏膜常见疾病,发病率高,发病原因复杂。目前多认为与口腔菌群紊乱、免疫功能异常、微循环障碍、感染、微量元素缺乏、内分泌失调,胃肠功能失调等多种因素有关,其确切病因及发病机制至今不明。微生物群失调及免疫学相关病因是目前研究热点。口腔微生态失调越来越受到国内外学者的重视,其中口腔菌群已有一定进展,而作为口腔微生物群落中最为丰富的成员-病毒群的研究尚未有深入。病毒宏基因组学在医学领域显示的巨大优越性,高通量测序法在病毒组学研究领域的迅速推广,他们已成为解释病毒-宿主之间相互作用的强大工具,使口腔病毒群也有了进一步深入的技术支撑。中医学认为 ROU 属于中医复发性“口疮”范畴,其病因病机以“火”为主,其中脾胃伏火较为常见。脾胃伏火与口腔微生物群失调,特别是病毒群失调及相关免疫功能异常密切相关。微生态调控是中医药优势手段,故以口腔病毒群为研究切入点,从中药治疗 ROU 的作用机制着手,运用病毒宏基因组学,通过高通量测序等方法,探讨 ROU 患者的核心分子病理学机制,可望动态观察中药的口腔病毒群调控模式,深入揭示中药达成临床疗效的微生态学内涵,全面弄清 ROU 的发病机制,从而更好地指导临床治疗。

[关键词] 复发性口腔溃疡; 微生物群落; 免疫; 中医

[中图分类号] R781.05 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)13-0202-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016130202

Correlation Between Microbial and Immune Mechanisms of Recurrent Oral Ulcer and Traditional Chinese Medicine

CHEN Jie, DING Wei-jun*

(School of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] Recurrent oral ulcer (ROU) is a common disease of oral mucosa, with a high incidence rate and complicated etiology. It is correlated with many factors, such as abnormal immune function, oral flora disorder, infection, microcirculation disturbance, trace element deficiency and endocrine disorders, but the exact cause and pathogenesis are still unknown. The imbalance of oral micro-ecosystem and immune system is a hotspot in current studies. Oral microbial imbalance has been paid more and more attention by domestic and foreign scholars, and the studies on oral bacteria have some progress. However, viral genome, which is the most abundant member of oral microbial community, has not been further studied. With the great advantages of virus macro genomics in the medical field, high throughput sequencing method has been rapidly promoted in the field of viral genomics studies, and grown into a powerful tool for solving virus-host interactions. According to traditional Chinese medicine (TCM), ROU is also known as recurrent aphthous, whose etiology and pathogenesis are dominated by 'inflammation'. The inflammatory syndromes in spleen and stomach are the most common, which is closely related to the imbalance of oral micro-ecosystem and immune disorders. Study on micro ecological regulation, as an advantageous field of TCM, starts with oral viral genome and TCM's therapeutic mechanism for ROU, and focuses

[收稿日期] 20151104(020)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273899)

[第一作者] 陈杰,在读博士,副主任医师,从事中药复方与微生态调控研究,Tel:18283921135,E-mail:646837495@qq.com

[通讯作者] *丁维俊,博士,教授,从事中药复方与微生态调控研究,Tel:13088035981,E-mail:dingwj123@163.com

on core molecular mechanisms of ROU through high throughput sequencing method. It is expected to observe dynamically oral viral genomes regulation mode of TCM compounds, and reveal TCM's micro-ecological connotation reaching clinical curative effect. It is of important significance to fully understand the ROU pathogenesis, and give better guidance to clinical treatment.

[Key words] recurrent oral ulcer; imbalance of oral micro-ecosystem; immune system; traditional Chinese medicine

复发性口腔溃疡(ROU)又称复发性阿弗他溃疡或复发性阿弗他口炎,好发于唇、舌、颊、软腭等黏膜部位,具有疼痛性、复发性、自限性等特征。患病率高达 20% 左右,居口腔黏膜病首位^[1]。其发病原因复杂,目前多认为与口腔菌群紊乱、免疫功能异常、微循环障碍、感染、微量元素缺乏、内分泌失调、胃肠功能失调等多种因素有关,但其确切病因及发病机制至今不明。因此,ROU 病因学研究是该领域研究的主要热点之一。本文从口腔微生物群失调,相关免疫功能异常,中医病因病机研究以及中医调控等角度,综述近年来 ROU 的相关研究进展,并探讨其与中医的相关性。

1 ROU 与口腔微生物群失调

1.1 ROU 与口腔菌群失调 口腔正常微生物群的动态平衡对维持整个口腔微生态平衡起着决定性作用。大量应用抗生素、激素、免疫抑制剂、细胞毒性药等,破坏了微生态平衡,口腔正常菌群即会发生紊乱,进而导致关联器官发生病理改变。与口腔黏膜关系最为密切的是唾液菌群^[2]。唾液中的细菌主要是口腔链球菌,其次是韦荣氏菌、奈瑟氏菌、梭杆菌及酵母菌等。其中,链球菌群、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^[3]。Marchini 等^[4]、朱振亚^[5]发现 ROU 患者口腔黏膜细菌组成发生了显著性改变,其口腔内链球菌属及韦荣氏菌属的含量均较健康组降低,在发病期尤为显著性,表明 ROU 和口腔菌群失调密切相关。刘为国等^[6]发现 ROU 患者免疫功能失调使其正常定居于口唇黏膜的甲型溶血性链球菌减少,而定居于鼻咽部及上呼吸道的肺炎链球菌易位于口腔黏膜上皮细胞,引起口腔黏膜的病变。

1.2 ROU 与口腔病毒群失调 在口腔微生态系统中,病毒群是最为丰富的成员。正常病毒群同菌群一样,对人体健康与疾病进程产生复杂而深远的影响^[7]。人体免疫状况与动态变化过程不断地“塑造”着病毒群的组成与分布,而病毒群又反过来多途径影响机体免疫功能^[8]。口腔微生态失调必然也会导致病毒群的失调^[9-15]。Foxman 等^[16]发现口

腔病毒群十分复杂但较为稳定,除了少数人体细胞寄居性病毒,口腔存在 Siphoviridae, Myoviridae, Podoviridae 等大量的噬菌体。噬菌体以人体微生态系统之中的细菌、真菌等微生物为寄生对象,是组成人体病毒群落的主要成分。唾液、龈菌斑的病毒群都以噬菌体为主。噬菌体对口腔细菌群数量与功能进行多方面调控,是口腔微生态的重要调控与驱动力,起着调节人体免疫、维持微生态平衡、调控代谢等作用^[9,15-18]。口腔病毒群既与口腔疾病相关,又密切反映胃肠道、呼吸道、神经、内分泌病理状况,尤其是全身性免疫与代谢性功能紊乱^[12,9-15,19]。不断积累的研究数据表明,口腔病毒群与性别、年龄、营养和疾病状况密切相关,每个受试者都有一个独特而稳定的口腔病毒谱^[20],可望用于相关疾病的诊断、治疗与疗效评价^[12-13]。因此,口腔病毒群失调很可能是 ROU 重要的生物学基础与病理结果之一。

2 ROU 其他部位微生物群失调及其特征

除了口腔,人的肠道、呼吸道、阴道、皮肤亦栖息着大量微生物,其中肠道细菌总量达 1 000 万亿。它在与宿主的长期协同进化中,成为与人体密不可分的重要“器官”^[21],参与宿主的物质代谢,化学物质转化,生理调控,以及信息和能量的交换。肠道菌群具有明显的个体差异性,不同的遗传背景、生存环境、饮食习惯、生活方式等,都可以在一定程度上影响其肠道菌群的结构,形成相对稳定的核心微生物组^[21-24],可成为个体特异性标志^[20-26]。绝大多数人人体肠道菌属于厚壁菌门和拟杆菌门,其生物多样性明显低于口腔、皮肤等组织^[26]。

肠道正常菌群通过细菌拮抗作用,可预防病原体的侵犯,并通过多种途径调控机体固有免疫与获得性免疫功能^[27]。故肠道菌群失调,可导致机体免疫功能紊乱,对病原体侵犯的抵抗能力下降而出现炎症。如肥胖就被认为是一种慢性炎症,肠道失调的菌群或入侵的病原菌,通过刺激机体炎症介质释放、促进脂肪沉积、诱导胰岛素抵抗等多种途径,引起和维持肥胖进程^[28]。肠道微生物群落的代谢产物会随着血液运送到人体各个细胞组织中,口腔微

生态的平衡也受到肠道微生物的影响,肠道菌群失调也可能引起口腔微生物群落的异常,造成口腔局部及全身免疫失调,引发黏膜炎症发生,形成局部溃疡。

3 ROU 的免疫病理特征

3.1 ROU 与 T 细胞亚群失调 免疫因素被认为是 ROU 发生的重要致病机制之一,其研究是近年来 ROU 发病机制的主要研究方向。沈敏鹤等^[29]检测 ROU 模型家兔外周血 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, 结果说明 ROU 家兔免疫功能处于抑制状态。王栋等^[30]检测 ROU 患者溃疡期外周血中调节性 T 细胞比例与白细胞介素(IL)-2 水平,二者均较健康组表达下降,说明 ROU 口腔上皮细胞的损伤可能与 T 细胞群介导的免疫反应及 IL-2 等一系列细胞活性因子有关。

3.2 ROU 与细胞及细胞因子网络失衡 各种细胞因子之间形成复杂的细胞网络因子^[32]。其平衡机制十分复杂,涉及各种病理生理过程。ROU 患者肿瘤坏死因子(TNF)- α 的过度释放,可刺激 IL-2, IL-6 等细胞因子功能及数量的改变,从而破坏细胞因子网络平衡,并引起多种炎症损伤因子发生级联反应,从而加重炎症反应,促使溃疡形成^[31-33]。TNF- α 具有趋化作用,可增加单核细胞及中性粒细胞的吞噬功能,促使其释放多种趋化因子,并破坏组织微环境,导致口腔黏膜损伤^[34]。肝细胞生长因子(HGF)具有维持黏膜完整性、加速溃疡愈合等功能。ROU 患者口腔溃疡的发生可能与唾液中 HGF 浓度降低有关^[35]。但对 ROU 细胞因子网络的研究尚需进一步深入^[36]。

3.3 ROU 与黏膜抗体作用 口腔中某些微生物与口腔黏膜具有共同的抗原性,这种异嗜性抗原刺激机体产生抗体,既介导清除微生物的免疫效应,同时还可能作用于口腔黏膜,造成局部黏膜的病理损伤,导致 ROU 的发生。口腔黏膜与胃黏膜同属消化系统,具有相似的组织学特征,近年来有学者提出慢性胃炎和消化性溃疡的重要致病因子-幽门螺杆菌(Hp)可能也是 ROU 的致病因素之一^[37-40]。Hp 除了致炎症反应外,还通过刺激局部特异性 T 细胞和 B 细胞,引起系统性免疫反应。但 Hp 是否为 ROU 的直接致病因子,还有待于进一步研究^[41-42]。

3.4 ROU 与其相关酶及受体作用 溶菌酶是一种具有酶特性的阳离子碱性蛋白,具有杀菌抗炎作用,同时也是机体固有免疫的重要组成部分。溶菌酶含量的改变可能是炎症反应的表现。有些学者认为溶

菌酶对口腔溃疡性疾病具有病原因子的作用,亦有学者认为口腔溃疡性疾病与溶菌酶不足有关。Toll 样受体(TLR)是一种可以识别病原菌保守分子的膜蛋白,这些保守分子由细菌、真菌、病毒或者宿主细胞产生。ROU 患者 TLR2 途径的活性异常可能导致异常的 Th1 免疫应答反应^[43]。在 ROU 患者中,TLR + 病原相关分子模式(PAMPs)反应区域延伸至暴露于微生物表层或表层之下的 PAMPs,故 ROU 可能是一种 TLR 引起的疾病^[44]。

3.5 ROU 的局部免疫病理特征 在口腔黏膜的局部免疫中,唾液免疫球蛋白是全身体液免疫球蛋白的组成部分。其中 sIgA 在口腔免疫防御体系中起着重要作用。它是决定口腔局部免疫状态的主要免疫球蛋白,参予机体的局部免疫,被认为是机体抗感染、抗过敏的重要免疫屏障^[45],因此口腔的免疫状态主要取决于 sIgA 的含量。sIgA 含量的减少势必降低局部黏膜对病原体的免疫力而诱发口腔溃疡。吴慧华等^[46]研究发现 ROU 患者唾液 sIgA 较正常组低,刘四军等^[47]研究亦发现 ROU 患者唾液 sIgA 在溃疡期显著降低,在恢复健康状态后显著升高。

以上细胞免疫及体液免疫因素在 ROU 发病中起着重要的作用,但其作用及机制目前尚处在探索阶段。

4 中医对 ROU 的病因病机认识

中医学认为 ROU 属于中医复发性“口疮”范畴。“口疮”之名始见于《黄帝内经》。《素问·气交变大论》就有:“岁金不及,炎火乃行……民病口疮”的描述^[48]。《圣济总录》^[49]谓:“口疮者,由心脾有热,气冲上焦,熏发口舌,故作疮也。”《丹溪心法·口齿》^[50]曰:“口疮服凉药不愈者,因中焦土虚,且不能食,相火冲上无制。”《寿世保元·口舌》^[51]曰:“口疮者,脾气凝滞加之风热而然也。”清朝齐秉惠《齐氏医案·口疮》^[52]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之。”可见上焦实火熏灼、下焦阴火上炎、中焦虚寒或脾虚湿困皆为本病之病机。现代医家多认为现代人工作、生活压力大,饮食结构紊乱,喜食辛辣油腻食物,常易损伤脾胃,内蕴化热;或郁怒忧伤化火,致脏腑功能失调而发病^[53-54]。故本病病机以“火”为主,与饮食劳倦、情志所伤及体质状况有关,与心脾两脏关系最为密切。

足太阳脾经“挟咽连舌本散舌下”,足阳明胃经“入上齿中,还出挟口环唇”,火热蕴结于脾胃,循经灼舌脉,则见口疮,故口疮与脾经胃火关系最为密

切。《诸病源候论·口舌候》^[55]载：“足太阴脾经也，脾气通于口，脏腑热盛，热乘脾气冲于口舌，故口舌生疮也”；朱丹溪曰：“诸湿肿胀，口疮口臭，脾火动也……”。可见脾胃伏火证是 ROU 常见多见的证型之一。

5 ROU 脾胃伏火证与微生态及免疫关系

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。现代医学认为，脾脏是人体最大的淋巴网状内皮系统，可以产生具有重要免疫功能的淋巴细胞和浆细胞，同时也能对抗原物质产生免疫应答及免疫效应，合成细胞因子、干扰素、补体及等生物活性物质。脾脏还具有免疫生理平衡、维护自身稳定和免疫监督功能。ROU 脾胃伏火证患者往往表现出相应的免疫功能变化，包括细胞免疫及体液免疫水平表达的改变。

ROU 脾胃伏火证与口腔微生态关系密切，体内环境因素影响口腔微生态平衡，使口腔菌群发生变化。口腔菌群是舌苔的重要成分^[56]，故口腔菌群的变化势必引起舌苔的变化。不同疾病、不同证型的舌苔状况，反映了各种微生物口腔生存微环境的差异。因此可以从口腔微生物群落的组成与含量来推测患者机体失调的情况。中医认为，舌为脾胃之外候，苔乃脾胃之气上熏，故舌苔与脾胃的生理、病理关系十分密切。因此，从舌苔菌群结构的变化情况，可以分析脾胃功能的变化。相关研究发现脾与消化道正常菌群之间存在密切关系^[57-59]。脾开窍于口，脾与口腔正常菌群之间也应存在密切的关系。脾胃伏火证 ROU 患者理应存在包括口腔菌群、病毒群在内的口腔微生态失衡的病因病机。

6 中药复方调控微生态及免疫机制

通过口服中药治疗，可以改变舌苔，菌群结构也同步改变。如研究发现四君子汤有扶植肠道生理性细菌的生长作用，小承气汤在调整肠道平衡方面非常有效^[60]。因此，通过中药清泄脾火，改变舌苔，亦能调整口腔微生物群落的平衡而发挥临床疗效。泻黄散专为泻脾火而设，是临床清泻脾火最常用的经典方。最早记载于钱乙的《小儿药证直诀》，临床以治疗小儿或成人口疮、舌炎、唇炎等口腔疾病而流传于世。《医方考》^[61]云：“脾家伏火，唇干口燥者，泻黄散主之。”方中重用防风，取其升散脾中伏火；石膏、山栀同用，是清降与升散并进，使清降不伤脾胃之阳，升散能解伏积之火；藿香芳香醒脾，以振复脾胃气机，助防风升散脾胃伏火；甘草泻火和中。全方缓调中土，泻脾而不伤脾，可使脾火清泻而正气

无伤^[62]。

在现代临床报道中，泻黄散应用广泛，可用于治疗多种疾病，如口疮、唇炎、手足口病等^[63-66]。现代药理研究亦证实，该方可以显著性降低二甲苯所致的小鼠耳肿胀度，抗炎作用明显^[67]。近年来研究发现，一些在治疗感染性疾病有较好疗效的清热解毒类中药，在进入机体后并不是直接抑制和杀灭病原菌，而是间接的扶植正常菌群生长，使正常菌群发挥了生物拮抗作用，提高了定植抗力，将致病菌排除而消除炎症^[68]。作为清泻脾火的代表方，泻黄散亦可能是通过调节口腔菌群、病毒群比例，调控口腔微生态平衡而发挥临床疗效。

因此，基于口腔微生态及宿主免疫状态，研究脾胃伏火证 ROU 患者的现代生物学机制，并辅以经典方剂的药物反证研究，具有指标明确、易于观察、易于取材、疗效肯定、创伤微小等优势，可望成为“口疮”病因病机现代学研究的突破口。

7 结论与展望

ROU 病因复杂，相关研究已经取得较大进展，但仍未完全明了。当前 ROU 的免疫病因仍是研究的热点。而口腔微生态失调作为 ROU 的发病机制之一，越来越受到国内外学者的重视。目前口腔菌群失调的研究已取得一定进展，但作为口腔微生物群落最大的成员-病毒群的研究尚欠深入。病毒宏基因组学在医学领域显示的巨大优越性，高通量测序法在病毒群学研究领域的迅速推广，使得口腔病毒群的研究也有了进一步深入的技术支撑。微生态调控是中医药优势手段，微生态学基本原理与方法学平台，能给中医“证”及辨证提供客观化的新指标^[69]。故以口腔病毒群为研究切入点，从中医药治疗 ROU 的作用机制着手，探讨 ROU 患者的核心分子病理学机制，可望动态观察中药复方的口腔病毒群调控模式，深入揭示中医药达成临床疗效的微生态学内涵，对全面弄清 ROU 发病机制，更好地指导临床治疗具有重要的意义。

[参考文献]

- [1] 陈谦明,周曾同.口腔黏膜病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:58.
- [2] 周学东,施文元.口腔微生态学[M].北京:人民卫生出版社,2013:76.
- [3] 王见璋,陈清,申洪.复发性口腔溃疡患者口腔菌群的变化[J].南方医科大学学报,2009,29(5):986-989.
- [4] Marehini L, Campos M S, Silva A M, et al. Bacterial

- diversity in aphthous ulcers[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2007, 22(4): 225-231.
- [5] 朱振亚. 复发性口腔溃疡患者口腔菌群微生态变化研究[J]. *医药论坛杂志*, 2012, (12): 34-35.
- [6] 刘为国, 曲晓娟, 谢中秋, 等. 肺炎链球菌在复发性阿弗他溃疡中定居部位的变化[J]. *中国微生态学杂志*, 2001, 13(6): 362-363.
- [7] Abeles S R, Pride D T. Molecular bases and role of viruses in the human microbiome[J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(23): 3892-906.
- [8] Duerkop B A, Hooper L V. Resident viruses and their interactions with the immune system[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(7): 654-659.
- [9] Pride D T, Salzman J, Haynes M, et al. Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome[J]. *ISME J*, 2012, 6(5): 915-926.
- [10] Abeles S R, Robles-Sikisaka R, Ly M, et al. Human oral viruses are personal, persistent and gender-consistent[J]. *ISME J*, 2014, 8(9): 1753-1767.
- [11] Wylie K M, Weinstock G M, Storch G A. Virome genomics: a tool for defining the human virome[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(4): 479-484.
- [12] White J R, Nagarajan N, Pop M. Statistical methods for detecting differentially abundant features in clinical metagenomic samples[J]. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5(4): e1000352.
- [13] Roux S, Faubladier M, Mahul A, et al. Metavir: a web server dedicated to virome analysis[J]. *Bioinformatics*, 2011, 27(21): 3074-3075.
- [14] Breitbart M, Hewson I, Felts B, et al. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces[J]. *JBA*, 2003, 185(20): 6220-6223.
- [15] 丁维俊, 杨红亚, 杨杰, 等. 肾虚证患者唾液菌群初步研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2007, 21(1): 43-46.
- [16] Foxman E F, Iwasaki A. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(4): 254-264.
- [17] 何彪, 涂长春. 病毒宏基因组学的研究现状及应用[J]. *畜牧兽医学报*, 2012, 43(12): 1856-1860.
- [18] Wierucka R M, Bojanowska E. Bacteria, viruses, and hypothalamic inflammation: potential new players in obesity[J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2014, 68: 271-279.
- [19] Robles S R, Ly M, Boehm T, et al. Association between living environment and human oral viral ecology[J]. *ISMEJ*, 2013, 7(9): 1710-1724.
- [20] Wylie K M, Mihindukulasuriya K A, Zhou Y. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults[J]. *BMC Biol*, 2014, 12(1): 71-78.
- [21] Gill S R, Pop M, Deboy R T, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J]. *Science*, 2006, 312(5778): 1355-1359.
- [22] Wolf G W. Gut microbiota: a factor in energy regulation[J]. *Nutr Rev*, 2006, 64(1): 47-50.
- [23] Mandard S, Zandbergen F, van Straten E, et al. The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(2): 934-944.
- [24] Rawls J F, Mahowald M A, Ley R E, et al. Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection[J]. *Cell*, 2006, 127(2): 423-433.
- [25] Kalliomaki M, Collado M C, Salminen S, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(3): 534-538.
- [26] Mai V, Draganov P V. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(1): 81-85.
- [27] Medina M, Izquierdo E, Ennahar S, et al. Differential immunomodulatory properties of *Bifidobacterium logum* strains: relevance to probiotic selection and clinical applications[J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 150(3): 531-538.
- [28] 刘伟伟, 严敏, 周丽萍, 等. 肥胖与肠道菌群的相关性[J]. *生命的化学*, 2009, 29(6): 928-932.
- [29] 沈敏鹤, 阮善明, 鲍旻旻, 等. 水中草颗粒对实验动物复发性口腔溃疡细胞免疫功能的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(10): 901-904.
- [30] 王栋, 李言君, 付爱丽, 等. 复发性口腔溃疡患者外周血调节性 T2 水平的表达[J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(24): 72-87.
- [31] 周芳, 李东, 王丹杨, 等. 复发性口腔溃疡大鼠模型免疫功能与血清因子的变化分析[J]. *陕西医学杂志*, 2014, (8): 942-944.
- [32] Deshmukh R A, Bagewadi A S. Comparison of effectiveness of curcumin with triamcinolone acetonide in the gel form in treatment of minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized clinical trial[J]. *Int J Pharm Investig*, 2014, 4(3): 138-141.
- [33] Ggarwal H A, Singh M P, Nahar P, et al. Efficacy of low-level laser therapy in treatment of recurrent aphthous ulcers-a sham controlled, split mouth follow up study

- [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(2): 218-221.
- [34] Grelli I, Servidio D, Gissi D B, et al. An unusual case of everolimus-associated recurrent oral ulcerations in heart transplant recipient [J]. *Ann Stomatol (Roma)*, 2013, 4(2): 22-23.
- [35] 王慧敏, 杨路. 肝细胞生长因子与复发性阿弗他溃疡关系的研究 [J]. *中国医疗前沿*, 2010, 5(20): 2-3.
- [36] 邹玉红, 杨静, 陈春华. 复发性口腔溃疡患者血清中 TNF- α , IL-2, 6 与免疫功能的相关性研究 [C]. 杭州: 浙江省中医药学会肿瘤分会、浙江省抗癌协会中医肿瘤专委会学术年会暨省级继续教育学习班, 2013.
- [37] 宋莉, 邹源, 童奇文, 等. 复发性口疮与胃十二指肠疾病相关性的临床研究 [J]. *江西中药*, 2001, 36(6): 451-452.
- [38] Shimoyama T, Horie N, Kato T, et al. *Helicobacter pylori* in oral ulcerations [J]. *J Oral Sci*, 2000, 42(4): 225-229.
- [39] 陈欣. 二联和三联方案治疗感染幽门螺杆菌的复发性口疮 [J]. *现代口腔医学杂志*, 2000, 14(4): 282.
- [40] 王晓阳, 吴竹梅, 石红, 等. 尿素呼气试验检测复发性口疮性溃疡患者幽门螺杆菌 [J]. *南京军医学院学报*, 2001, 23(1): 25-26.
- [41] 龙宝军, 陈柯, 吴补领, 等. 复发性口腔溃疡患者口腔幽门螺杆菌的检测 [J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(4): 477-478.
- [42] 俞莉. 复发性口腔溃疡与幽门螺杆菌所致消化性溃疡的相关性研究 [J]. *西部医学*, 2010, 22(11): 2059-2061.
- [43] Borra R C, de Mesquita B F, de Andrade L M, et al. Toll-like receptor activity in Recurrent Aphthous Ulceration [J]. *J Oral Pathol Med*, 2009, 38(3): 289-298.
- [44] Hietanen J, Hayrinen-Immonen R, Ai-Samadi A, et al. Recurrent aphthous ulcers-a Toll-like receptor-mediated disease [J]. *J Oral Pathol Med*, 2011, 41(2): 1-7.
- [45] 徐勤业, 何克新. 复发性口腔溃疡免疫学因素的研究进展 [J]. *广西医学*, 2007, 29(2): 224-225.
- [46] 吴慧华, 王燕秋. ROU 患者唾液和血清免疫球蛋白变化的观察 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2005, 21(5): 308-309.
- [47] 刘四军, 黄兆胜, 吴庆光, 等. 复发性口腔溃疡与唾液生化指标活性关系的探讨 [C]. 沈阳: 第六届全国中医药免疫学术研讨, 2011.
- [48] 唐·王冰. 黄帝内经 [M]. 北京: 中国古籍出版社, 2003: 43.
- [49] 宋·赵倍. 圣济总录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 109.
- [50] 元·朱丹溪. 丹溪心法 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 76.
- [51] 明·龚廷贤. 寿世保元 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 51.
- [52] 清·齐秉惠. 齐氏医案 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 117.
- [53] 朱化林, 潘建华. 经方治疗复发性口腔溃疡 62 例 [J]. *国医论坛*, 2003, 18(6): 9-10.
- [54] 刘金华. 益气养阴法治疗复发性口腔溃疡 28 例 [J]. *天津中医学院学报*, 1999, 18(2): 10-11.
- [55] 隋·巢元方. 诸病源侯论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 84.
- [56] 李响. 舌苔形成的微生态学机制探讨 [J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(6): 1102-1105.
- [57] 王占国. 中医“脾”与消化道正常菌群 [J]. *中国微生态学杂志*, 1991, 3(2): 65.
- [58] 吴三明, 张万岱. 脾虚泄泻患者肠道微生物学的初步研究 [J]. *中国中西医结合脾胃杂志*, 1996, 4(4): 203-204.
- [59] 卢林, 刘伦翠, 海艳洁, 等. 健脾渗湿汤对脾虚湿盛泄泻患者舌象及肠道微生态影响的研究 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2008, 29(3): 31-33.
- [60] 袁嘉丽, 李庆生. 微生态学中与中医基础理论相关性探讨 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2004, 14(3): 196-199.
- [61] 清·吴昆. 医方考 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 97.
- [62] 许济群. 方剂学 [M]. 5 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 97.
- [63] 应荣花. 泻黄散加味治疗顽固性复发性口疮 45 例 [J]. *实用中西医结合临床*, 2008, 8(4): 34-35.
- [64] 袁莲珍. 泻黄散加味治疗复发性口疮 62 例 [J]. *湖北中医杂志*, 2000, 22(4): 37-38.
- [65] 胡玲, 郑晓凤, 鄢雪辉, 等. 泻黄散合藿朴夏苓汤加减治疗湿热口疮 35 例 [J]. *新中医*, 2009, 41(3): 73-74.
- [66] 贾莉, 卢富, 陈思明, 等. 泻黄散在口腔黏膜疾病中的应用 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2013, 20(2): 86-87.
- [67] 于苏平, 郭蓉晓, 李娟, 等. 泻黄散加减方对小鼠镇痛、抗炎、胃功能方面的药效学研究 [J]. *成都中医药大学学报*, 2008, 31(4): 65-66.
- [68] 唐由凯. 论医学微生态学在祖国医学中的体现与作用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2002, (5): 301-302.
- [69] 曹云飞, 李慧芬, 崔伟亮. 中医药学的微生态学研究现状 [J]. *山东中医药大学学报*, 2014, 38(7): 404-406.

[责任编辑 张丰丰]