

小檗木蹄口腔溃疡药膜的研制与药效学分析

王雅蕾, 郭鹏杰, 王铁涵, 丁娇丽, 李丹尧, 包海鹰*

(吉林农业大学药用菌物资源及开发利用研究室, 长春 130118)

[摘要] **目的:**以大叶小檗根和木蹄层孔菌子实体为原料,根据中药配伍理论,采用制剂学方法研制了小檗木蹄口腔溃疡药膜。**方法:**以成型性、外观、柔软度、韧性的综合评分为指标,选择淀粉、羧甲基纤维素钠、甘油、炼蜜用量为考察因素,通过正交试验优选小檗木蹄口腔溃疡药膜的配方。通过建立大鼠口腔溃疡动物模型进行了该膜剂的药效学研究,将大鼠随机分为空白组、模型组、阳性组、小檗木蹄口腔溃疡药膜高、中、低剂量组。阳性组用蜂胶口腔膜给药,每只每次1片,1 d内分2次给药。小檗木蹄口腔溃疡膜高剂量组1 d内分4次给药(4片)。小檗木蹄口腔溃疡膜中剂量组1 d内分2次给药(2片)。小檗木蹄口腔溃疡膜低剂量组每天1次给药(1片),均连续给药7 d。**结果:**膜剂最佳配方为大叶小檗提取物浸膏-木蹄层孔菌提取物浸膏-淀粉-羧甲基纤维素钠-甘油-炼蜜-水(8:4:10:2:3:20:500),此配方下,该药膜的各评价指标的评分为成型性23.6分,外观23.8分,柔软度22.5分,韧性23.3分。该膜剂对于治疗大鼠口腔溃疡效果明显,愈合率很高。**结论:**制得的小檗木蹄口腔溃疡药膜具有抑菌消炎、促进愈合的作用,治疗口腔溃疡效果明显。

[关键词] 大叶小檗; 木蹄层孔菌; 口腔溃疡; 膜剂; 配方; 相须为用; 蜂胶口腔膜; 综合评分

[中图分类号] R283.6;R945;R284;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)20-0020-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017200020

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170731.1014.010.html>

[网络出版时间] 2017-07-31 10:14

Preparation and Pharmacodynamic Analysis of Xiaobo Muti Oral Ulcer Film

WANG Ya-lei, GUO Peng-jie, WANG Tie-han, DING Jiao-li, LI Dan-yao, BAO Hai-ying*

(Research Laboratory of Development and Utilization of Medicinal Fungus Resources, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

[Abstract] **Objective:** In this paper, taking *Berberis amurensis* root and *Fomes fomentarius* fruitbody as raw materials, based on the theory of compatibility of traditional Chinese medicine, the preparation method was used to develop Xiaobo Muti oral ulcer film. **Method:** Orthogonal test was adopted to optimize the formula of Xiaobo Muti oral ulcer film with comprehensive score of moldability, appearance, softness and toughness as index. Efficacy of the film was investigated by the establishment of rat oral ulcer animal model, female rats were randomly divided into blank group, model group, positive control group, high, medium and low dose group of Xiaobo Muti oral ulcer film. The positive control group was administered with propolis oral cavity membrane, one tablet each time, two times a day. The high dose group of Xiaobo Muti oral ulcer film was given 4 times within one day, 4 tablets each time. The medium dose group of Xiaobo Muti oral ulcer film was administered 2 times a day, 2 tablets each time. The low dose group of Xiaobo Muti oral ulcer film was administered once a day, one tablet each time. These all were given for a period of 7 days. **Result:** The best formula of Xiaobo Muti oral ulcer film was *B. amurensis* root extract-*F. fomentarius* fruitbody extract-starch-sodium carboxymethyl cellulose-glycerin-refining honey-water (8:4:10:2:3:20:500), under this formula, the score of each index was as follows: 23.6 points of

[收稿日期] 20170426(006)

[基金项目] 2016年吉林省大学生创新创业训练计划项目(313)

[第一作者] 王雅蕾,从事中药学方面的研究,E-mail:1016208257@qq.com

[通讯作者] *包海鹰,教授,从事生药学研究,Tel:0431-84533295,E-mail:baohaiying2008@163.com

moldability, 23.8 points of appearance, 22.5 points of softness, 23.3 points of toughness. **Conclusion:** Xiaobo Muti oral ulcer film has antibacterial and anti-inflammatory, it can promote healing effect for treatment of oral ulcer significantly. *B. amurensis* root and *F. fomentarius* fruitbody can work together to compose prescription, which can enhance the effect of treatment of oral ulcer caused by the fire in the spleen, stomach and liver.

[Key words] *Berberis amurensis* root; *Fomes fomentarius* fruitbody; oral ulcer; film; formula; mutual promotion; propolis oral cavity membrane; comprehensive score

复发性口腔溃疡又称复发性阿弗他口炎、复发性口疮等,是临床最常见的口腔黏膜疾病,一般人群的患病率可高达 20%,但是其主要致病原因仍未确定,目前可行的治疗方法只能减少溃疡发生的频率和降低溃疡的严重程度,尚无理想的方法防止其复发^[1]。据调查,目前市场上最常用的治疗口腔溃疡药物有四环华素片、意可贴、冰硼散、养阴生肌散等,但疗效不是很显著。余冬阳^[2]研究发现膜剂携带和使用比较方便,同时效果较佳;姜丽等^[3]研究发现木蹄层孔菌子实体的醇提物具有显著的抗菌活性。根据长白山地区中药资源的民间调查和野外调查,本课题组拟设计小檗木蹄口腔溃疡药膜,按照中医药基础理论选取了大叶小檗和木蹄层孔菌,将其组成药对来研制小檗木蹄口腔溃疡药膜。

大叶小檗味苦,性寒,归肝、胃、大肠经,具有清热燥湿、消炎止痛、泻火解毒之功效,临床用于治疗痢疾、上呼吸道感染、急性结膜炎、乳腺炎、慢性肝炎等^[4]。本实验选取了大叶小檗的根为研究材料,其主要含有生物碱类成分,且研究相对广泛。大叶小檗根的水提取物、乙醇提取物均具有较好的抗炎镇痛作用,但后者的作用效果更明显,可能是与乙醇提取物中的小檗碱成分有关^[2]。木蹄层孔菌又名火絨层孔菌,隶属于担子菌门层菌纲、多孔菌目、多孔菌科、层孔菌属,子实体入药^[5],味微苦,性平,归脾、胃经^[6]。姜丽等^[3]报道其子实体的粗提物具有消炎镇痛作用。而口腔膜剂具有口腔内迅速溶解、释放,剂量准确,形态可选择性强,可避免首关效应等优势^[7]。本实验以中医药理论为基础,将大叶小檗和木蹄层孔菌组成药对,相须为用,制成小檗木蹄口腔溃疡药膜,并通过建立大鼠口腔溃疡模型进行该膜剂的药效学研究,为口腔溃疡新产品的研制提供研究基础。

1 材料

AUY220 型电子分析天平(日本 Shimadzu 公司),PA-10A 型电动搅拌器(武汉臻尚网络科技有限公司),LG-500A 型高速中药粉碎机(瑞安市百信药机器械厂),C20-SK2002 型多功能电磁炉(广东

美的生活电器制造有限公司),DHG-9140A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)。

大叶小檗(*Berberis amurensis*)根和木蹄层孔菌(*Fomes fomentarius*)子实体(采自长白山地区,由吉林农业大学包海鹰教授鉴定,均符合《东北植物检索表》及《中国长白山蘑菇》图集的规定),玉米淀粉(吉林省杞参食品有限公司),羧甲基纤维素钠(上海申光食用化学品有限公司),甘油(郑州特正商贸有限公司),椴树蜂蜜(长春市天一蜂业有限公司),食用乙醇(牛栏山二锅头白酒,体积分数 62%,北京顺鑫农业股份有限公司),蜂胶口腔膜(华润紫竹药业有限公司),生理盐水(辽宁民康制药有限公司),试剂均为分析纯。

雌性清洁级 SD 大鼠,体重 180~210 g,购自吉林大学实验动物研究中心,合格证号 SCXK(吉)2011-0003,本文所涉及的动物实验符合实验动物福利伦理审查指南的要求。

2 方法与结果

2.1 大叶小檗乙醇提取物的制备 前期对大叶小檗的有效成分提取工艺进行了优选,发现大叶小檗根总生物碱以 80% 乙醇提取效果最优,醇提组抑菌效果优于水提组^[2]。由于所制备的药膜为食品级,所以在市场选取最高度数(62%)的食用乙醇为提取溶剂备用。称取大叶小檗根 60 g,去除杂质,放入粉碎机粉碎成细粉,过 40 目筛,加 6 倍量 62% 食用乙醇进行冷凝回流 2 次,每次 2 h,将 2 次提取后的滤液合并,干燥成浸膏,计算提取率 12.5%。

2.2 木蹄层孔菌乙醇提取物的制备 通过对木蹄层孔菌的有效成分提取工艺研究发现,木蹄层孔菌的醇提取物具有抑菌效果^[3]。由于本实验所制得的药膜为食品级,所以在市场选取最高度数(62%)的食用乙醇为提取溶剂。取木蹄层孔菌子实体 60 g,按 2.1 项下方法提取后干燥成浸膏,计算提取率 6%。

2.3 膜剂的制作 称取淀粉 1 g,置于 28 mL 清水中,60 ℃ 水浴进行糊化,使成糊状。取 60 ℃ 温水 20 mL,加入羧甲基纤维素钠 0.2 g,搅拌溶解,静置,消除气泡。将 2 g 蜂蜜加热到 110 ℃ 进行炼制,稍

稍加热后加入清水 2 mL,使成嫩蜜,含水量在 20%,色泽无明显变化,稍有粘性,拿出放凉备用。称取甘油 0.3 g,大叶小檗浸膏 0.8 g 和木蹄层孔菌浸膏 0.4 g,将称取的甘油、大叶小檗浸膏、木蹄层孔菌浸膏与上述制备的淀粉、羧甲基纤维素钠、炼蜜进行混合搅拌。称取混合溶液 7.5 g,平铺于涂有石蜡的直径 15 cm 的培养皿中,放凉,除去气泡。将培养皿放入烘箱内 60 °C 烘干得到药膜,揭膜,分成 1.0 cm × 1.0 cm 的药膜。将药膜放在紫外灯下正反面各照射 30 min。包装,成品。见图 1。

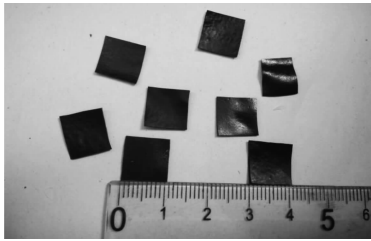


图 1 小檗木蹄口腔溃疡药膜的成品

Fig. 1 Finished products of Xiaobo Muti oral ulcer film

2.4 配方优化

2.4.1 大叶小檗与木蹄层孔菌乙醇提取物质量比的确定

由余冬阳^[2]研究了单味的大叶小檗治疗口腔溃疡的片剂及膜剂,大叶小檗对于治疗口腔溃疡效果明显,所以将大叶小檗乙醇提取物和木蹄层孔菌乙醇提取物的配比分别设置为 1:1,2:1,3:1。结果发现配比为 3:1 时,大叶小檗的口感过于浓郁,味道极其苦涩;配比为 1:1 时,难以充分发挥大叶小檗的药理作用;配比为 2:1 时,对于口腔溃疡的治疗效果较好,且口感相对较好,故大叶小檗、木蹄层孔菌乙醇提取物的配比选择 2:1。

2.4.2 各种辅料对药膜性质的影响

将淀粉作为填充剂使用,而且淀粉又具有一定的粘合作用;选用

羧甲基纤维素钠作为增强剂^[8],其在膜骨架中的作用类似于直链淀粉,分子间作用强,具有较强的抗张能力,因而具有增稠作用和粘合作用;选用甘油为增塑剂^[8],其为无色味甜澄明黏稠液体,甘油中存在羟基,具有结合水的能力;蜂蜜味甘,性平,归脾、肺、心、胃、大肠经,具有滋阴润燥、补虚润肺、解毒、调和诸药的作用。而且,蜂蜜还具有抗炎、抗菌等药理作用,可以增强膜剂的药理作用。

2.5 各种辅料质量比的确定

在预试验基础上,以淀粉、羧甲基纤维素钠、甘油、炼蜜用量为考察因素,各取 3 个水平,通过 $L_9(3^4)$ 正交试验确定药膜的最佳配方,以综合评分为指标,通过评分均值法,随机选取 10 位志愿者根据成型性、外观、柔软度、韧性 4 个方面来综合打分进行评定,总分 100 分,评分标准见表 1,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。由直观分析可知,各因素对配方的影响顺序为 $D > A > B > C$ 。以极差最小的 C 因素为误差项进行方差分析,结果发现各因素均无显著性影响。综合分析,确定选择最佳组合为 $A_2B_3C_1D_2$,即淀粉、羧甲基纤维素钠、甘油、炼蜜的用量分别为 1.0,0.2,0.3,2.0 g。

表 1 小檗木蹄口腔溃疡药膜的评分标准

指标	21 ~ 25 分	16 ~ 20 分	11 ~ 15 分
成型性	成型较好	成型一般	成型较差
外观	光滑无气泡	光滑有气泡	粗糙有气泡
柔软度	柔软	有些过硬或过软	太硬或太软
韧性	韧性好	韧性一般	韧性较差

2.6 大鼠口腔黏膜溃疡模型的建立与试验

取 60 只大鼠正常饲养 1 周,制作口腔溃疡模型。10% 水合氯醛在大鼠腹腔注射麻醉,按 $0.003 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ 注射,用剪刀在大鼠的口腔黏膜上剪开伤口,用 50%

表 2 小檗木蹄口腔溃疡药膜配方的正交试验分析

Table 2 Orthogonal test analysis for optimizing formula of Xiaobo Muti oral ulcer film

No.	A 淀粉用量/g	B 羧甲基纤维素钠用量/g	C 甘油用量/g	D 炼蜜用量/g	成型性 /分	外观 /分	柔软度 /分	韧性 /分	综合评分 /分
1	0.50	0.10	0.30	1.50	21.9	21.8	22.1	20.6	86.4
2	0.50	0.15	0.40	2.00	21.7	22.8	22.1	21.6	88.2
3	0.50	0.20	0.50	2.50	22.2	21.5	22.2	21.8	87.7
4	1.00	0.10	0.40	2.50	22.5	22.8	21.3	22.9	89.5
5	1.00	0.15	0.50	1.50	22.4	22.1	21.9	21.2	87.6
6	1.00	0.20	0.30	2.00	23.6	23.8	22.5	23.3	93.2
7	1.50	0.10	0.50	2.00	22.4	21.2	22.9	22.1	88.6
8	1.50	0.15	0.30	2.50	21.8	22.1	20.7	22.8	87.4
9	1.50	0.20	0.40	1.50	22.1	21.8	21.7	21.3	86.9

表 3 综合评分的方差分析

Table 3 Variance analysis of comprehensive score

方差来源	SS	MS	F	P
A	13.236	6.618	7.512	>0.05
B	3.749	1.875	2.128	>0.05
C(误差)	1.762	0.881	1.000	
D	13.962	6.981	7.924	>0.05

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

乙酸涂抹伤口,24 h 后观察溃疡面形成情况。涂抹部位呈白色或淡黄色,圆形或椭圆形溃疡,溃疡面周围充血、水肿、中央略凹陷,即表明溃疡形成。选择口腔溃疡直径在 2 mm 左右的大鼠若干,随机分为模型组、阳性组和小檗木蹄口腔溃疡膜高、中、低剂量组,每组 10 只,另外将没有经过任何处理的 10 只

大鼠作为空白组。空白组正常饲养。模型组使成口腔溃疡,但不给药。阳性组用蜂胶口腔膜给药,每只每次 1 片,1 d 内分 2 次给药,间隔 12 h,连续给药 7 d。小檗木蹄口腔溃疡膜高剂量组用 4 片药膜,1 d 内分 4 次给药,间隔 6 h,连续给药 7 d;中剂量组用 2 片,1 d 内分 2 次给药,间隔 12 h,连续给药 7 d;低剂量组用药膜 1 片,1 d 内给 1 次药,间隔 24 h,连续给药 7 d。为了避免误差,不给药的组给予不加药的空白膜处理。给药前和给药后 2 h,利用游标卡尺测量溃疡直径,判断炎症指数,以后每天观察 1 次,间隔 24 h。麻醉状态下给药,用棉棒粘住药物,贴于溃疡处。见表 4,5 和图 2。

表 4 每组大鼠口腔溃疡每天的伤口面积($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Wound area of oral ulcer in rats from each group every day($\bar{x} \pm s, n = 10$) mm²

组别	剂量/片	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
空白	0	0	0	0	0	0
模型	0	8.72 ± 1.35	8.56 ± 2.64	5.58 ± 1.20	2.59 ± 1.99	1.46 ± 0.92
蜂胶口腔膜	2	7.69 ± 2.02	7.10 ± 2.05	6.55 ± 1.30	2.01 ± 2.02	0.63 ± 1.26
小檗木蹄口腔溃疡药膜	4	8.31 ± 1.07	6.15 ± 1.39	4.26 ± 1.97	0.99 ± 1.98	0.38 ± 0.32
	2	7.58 ± 1.13	4.06 ± 0.91	2.42 ± 1.35	0.54 ± 1.09	0
	1	7.92 ± 0.96	4.93 ± 0.62	2.75 ± 0.71	1.01 ± 1.76	0.42 ± 0.54

表 5 每组大鼠口腔溃疡每天的愈合情况($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Healing situation of oral ulcer in rats from each group every day($\bar{x} \pm s, n = 10$)

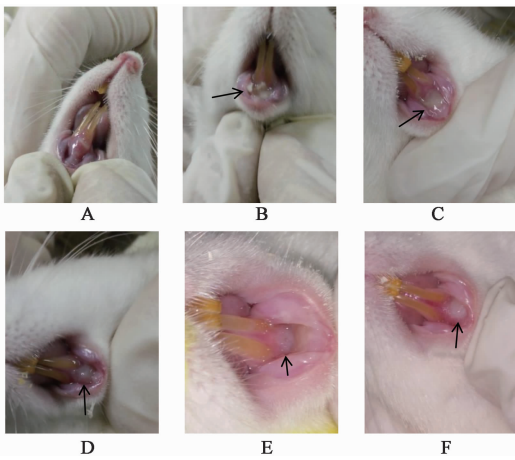
组别	剂量/片	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
空白	0	无溃疡	无溃疡	无溃疡	无溃疡	无溃疡
模型	0	全部有伤口, 溃疡面白肿	全部有伤口, 溃疡面白肿	个别溃疡面变红, 溃疡面有伤口	全部溃疡面变红, 溃疡面有伤口	溃疡面红肿, 溃疡伤口不明显
蜂胶口腔膜	2	全部有伤口, 溃疡面白肿	个别溃疡面白肿, 溃疡面有伤口	个别溃疡面白肿, 溃疡面有伤口	溃疡面红肿, 溃疡伤口不明显	溃疡面红肿, 溃疡伤口不明显
小檗木蹄口腔溃疡药膜	4	全部有伤口, 溃疡面白肿	个别溃疡面白肿, 溃疡面有伤口	个别溃疡面白肿, 溃疡面有伤口	溃疡面红肿, 溃疡伤口不明显	溃疡有些红肿, 溃疡面不明显
	2	全部有伤口, 溃疡面白肿	个别溃疡面白肿, 溃疡面有伤口	溃疡面红肿, 溃疡伤口不明显	溃疡有些红肿, 溃疡面不明显	全部痊愈
	1	全部有伤口, 溃疡面白肿	个别溃疡面白肿, 溃疡面有伤口	个别溃疡面白肿, 溃疡面有伤口	溃疡面红肿, 溃疡伤口不明显	溃疡有些红肿, 溃疡面不明显

计算空白组、模型组、蜂胶口腔膜组、小檗木蹄口腔溃疡药膜高、中、低剂量组大鼠在第 5 天的口腔溃疡愈合率分别为 0, 30%, 50%, 70%, 100%, 80%。说明小檗木蹄口腔溃疡药膜能显著缩小大鼠口腔溃疡的面积,并能减轻溃疡炎症,抑菌消炎,能缩短大鼠口腔溃疡的愈合时间,且小檗木蹄口腔溃疡药膜中剂量组效果最为明显,对发病初期作用显著。提示该制剂治疗口腔溃疡效果明显,具有促进

愈合、抑菌消炎的作用。

3 讨论

本文选用了马铃薯淀粉、木薯淀粉和玉米淀粉进行对比试验,结果发现马铃薯淀粉和木薯淀粉易形成结块,而玉米淀粉最稳定,故选择了可食用的玉米淀粉作为药膜的填充剂和粘合剂。当羧甲基纤维素钠为 0.2 g 时,膜的综合质量最佳,随着用量的增加,单位体积中的线性结构增多,膜的抗拉强度变



A. 空白组; B. 模型组; C. 蜂胶口腔膜组; D. 小檗木蹄口腔溃疡药膜高剂量组; E. 小檗木蹄口腔溃疡药膜中剂量组; F. 小檗木蹄口腔溃疡药膜低剂量组;

图2 不同组别大鼠口腔溃疡第3天的愈合情况

Fig. 2 Healing situation of oral ulcer in rats from each group on the third day

大;但是由于线性分子间作用强,会有更多的水分被挤出,使柔软度下降;而当其用量过大时,会使膜液黏度增大,增强剂难以均匀分散,膜的结构缺乏均一性,线性分子间会产生类似淀粉老化作用而产生的结晶区^[8]。随着甘油用量的增加,膜的性质变差。其原因是甘油用量增加时,单位体积内羟基数目增多,结合水分子的数目也增多,使膜中淀粉相对含量下降,削弱了其分子间的相互作用,膜的致密性下降,结构变差^[8]。本文将蜂蜜进行炼制,除去杂质,杀死微生物,增加黏合性,避免析出结晶,加入辅料炼蜜使药膜更加柔软,有韧性,增强防腐作用,但炼蜜用量过多则会造成膜的柔软性降低,以2.0 g最为合适,而且加入蜂蜜也能改善大叶小檗的苦味,进而改善产品的口感。

近年来,随着口腔溃疡的发病率增高,治疗口腔溃疡的剂型越来越多,常见的临床制剂主要有散剂、软膏、喷雾、片剂、含漱液及膜剂等^[9-14],因为口腔特殊的生理环境,片剂、散剂等剂型使用起来不太理想^[15]。而在选用膜剂治疗口腔溃疡时,可以将药膜贴在溃疡处,具有敷贴方便的特点。由于药膜具有可溶性,降低了刺激性,减轻了疼痛的感觉^[16]。小檗木蹄口腔溃疡药膜是以中医药理论为基础,根据中药配伍理论,利用正交试验确定了最佳配方,通过大鼠口腔溃疡模型进行药效学验证,研究结果充分说明小檗木蹄口腔溃疡药膜对于治疗大鼠口腔溃疡的效果显著。

小檗木蹄口腔溃疡药膜充分发挥了大叶小檗根

和木蹄层孔菌子实体的抑菌消炎功效,其中大叶小檗味苦,性寒,归肝、胃、大肠经,具清热燥湿、消炎止痛、泻火解毒之功效,木蹄层孔菌味微苦,性平,归脾、胃经,两者相须为用,以药对组成方剂,增强对于由脾胃伏火、肝郁蕴热所致口腔溃疡症的治疗效果^[17]。且所制得的膜剂具有携带方便、安全无污染的特点。但是该药膜的药效物质基础和作用机制还有待于进一步深入研究。

[参考文献]

[1] Natah S S, Kontinen Y T, Enattah N S, et al. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2004, 33(3): 221-234.

[2] 余冬阳. 大叶小檗生药学及其治疗口腔溃疡的剂型研究[D]. 长春: 吉林农业大学, 2014.

[3] 姜丽, 包海鹰. 木蹄层孔菌子实体提取物体外抑菌活性研究[J]. *中国食用菌*, 2011, 30(2): 39-43.

[4] 周繇, 朱俊义, 于俊林. 中国长白山观赏植物彩色图志[M]. 长春: 吉林教育出版社, 2005: 119-120.

[5] 戴玉成, 图力古尔. 中国东北野生食药用真菌图志[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 49-50.

[6] 冯薇, 杨峻山. 木蹄层孔菌化学成分研究[J]. *中国药理学杂志*, 2010, 50(20): 1528-1530.

[7] 刘宪勇, 刘世军, 孙克明, 等. 口腔膜剂的研究与应用进展[J]. *中国药房*, 2015, 26(10): 1420-1423.

[8] 胡新宇, 李新华. 可食性淀粉膜制备材料与工艺的研究[J]. *沈阳农业大学学报*, 2000, 31(3): 267-271.

[9] 李爱枝. 口腔溃疡散的制备与应用[J]. *中医外治杂志*, 2002, 11(2): 42-43.

[10] 魏变芬, 吴树君. 口腔溃疡软膏的制备及临床应用[J]. *职业与健康*, 2008, 24(13): 1345-1346.

[11] 王忠, 于淮. 复方替硝唑喷雾剂的制备及临床应用[J]. *中国医院药学杂志*, 2000, 20(12): 758-759.

[12] 陈穗, 张汉东, 郑小丹. 冬凌草滴丸与片剂对复发性口腔溃疡的治疗效果[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(21): 1848-1851.

[13] 李赐恩, 韦炳华, 周寨文. 清热化湿方结合银连含漱剂治疗复发性口腔溃疡的临床观察[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(28): 149.

[14] 马维萍, 李利军, 朱万政, 等. 口腔溃疡膜的制备与临床应用研究[J]. *武警医学*, 2006, 17(8): 587-589.

[15] 冀春茹. 中药化学实验技术与实验[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 1986: 233.

[16] 杨杰. 120例口腔溃疡用药膜治疗疗效分析[J]. *海峡药学*, 2016, 28(1): 180-181.

[17] 吕静静, 王彦刚, 王树则, 等. 基于中医传承辅助系统的复发性口腔溃疡治疗方剂的组方用药规律分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(5): 231-234.

[责任编辑 刘德文]