

• 论 著 •

柚皮苷对复发性口腔溃疡大鼠 TNF- α 、IL-6 和 EGF 水平的影响

高晓燕, 廖莹莹[△]

湖北医药学院附属人民医院口腔医学中心, 湖北十堰 442000

摘 要:目的 探讨柚皮苷对复发性口腔溃疡(ROU)大鼠表皮生长因子(EGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6 水平的影响。方法 建立 ROU 大鼠模型, 随机分为模型组、柚皮苷低(25 mg/kg)、中(50 mg/kg)、高(100 mg/kg)剂量组、阳性对照组及对照组, 每组 10 只。检测各组大鼠口腔溃疡持续时间、数量、间隔时间等变化, 观察溃疡组织病理学变化, 比较各组 TNF- α 、EGF、IL-6 的血清、组织蛋白水平及阳性表达情况。结果 与对照组比较, 模型组 TNF- α 、IL-6 血清及蛋白水平升高($P < 0.05$), EGF 血清及蛋白水平降低($P < 0.05$), TNF- α 、IL-6 阳性表达增强, 棕褐色或棕黄色颗粒明显增多, EGF 阳性表达减弱, 棕褐色或棕黄色颗粒减少; 与模型组比较, 柚皮苷低、中、高剂量组大鼠口腔溃疡持续时间、数目均逐渐减少($P < 0.05$), 间隔时间逐渐增加($P < 0.05$), TNF- α 、IL-6 血清及蛋白水平逐渐降低($P < 0.05$), EGF 血清及蛋白水平升高($P < 0.05$), TNF- α 、IL-6 阳性表达减弱, 棕褐色或棕黄色颗粒明显减少, EGF 阳性表达增强, 棕褐色或棕黄色颗粒逐渐增多。结论 柚皮苷可促进溃疡大鼠愈合, 其机制可能与抑制炎症因子表达有关。

关键词:柚皮苷; 复发性口腔溃疡; 肿瘤坏死因子- α ; 表皮生长因子; 白细胞介素-6

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.018 **中图法分类号:**R781.5

文章编号:1673-4130(2023)13-1624-06 **文献标志码:**A

Effect of naringin on TNF- α , IL-6, and EGF levels in rats with recurrent oral ulcer

GAO Xiaoyan, LIAO Yingying[△]

Stomatology Center, People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine,
Shiyan, Hubei 442000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of naringin on the levels of epidermal growth factor (EGF), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin (IL) -6 in rats with recurrent oral ulcer (ROU). **Methods** ROU rats were randomly divided into model group, low dose (25 mg/kg), medium dose (50 mg/kg) and high dose (100 mg/kg) naringin groups, positive control group and control group, with 10 rats in each group. The duration, number and interval time of oral ulcer in each group were detected, and the pathological changes of ulcer tissue were observed. The serum and protein levels and positive expressions of TNF- α , EGF and IL-6 in each group were compared. **Results** Compared with the control group, the serum and protein levels of TNF- α and IL-6 in the model group were increased ($P < 0.05$), and the serum and protein levels of EGF were decreased ($P < 0.05$). The positive expression of TNF- α and IL-6 was enhanced, the brown or brown yellow particles increased significantly, the positive expression of EGF was weakened, and the tan or brown particles decreased. Compared with the model group, the duration and number of oral ulcer in the low, medium and high dose naringin groups were gradually decreased ($P < 0.05$), the interval time was gradually increased ($P < 0.05$), the serum and protein levels of TNF- α and IL-6 were gradually decreased ($P < 0.05$), and the serum and protein levels of EGF were significantly increased ($P < 0.05$). The positive expression of TNF- α and IL-6 decreased, and the brown or brown yellow particles decreased significantly. The positive expression of EGF increased, and the brown or brown yellow particles increased gradually. **Conclusion** Naringin can promote ulcer healing in rats, and its mechanism may be related to inhibiting the expression of inflammatory factors.

Key words: naringin; recurrent oral ulcer; tumor necrosis factor- α ; epidermal growth factor; interleukin-6

复发性口腔溃疡(ROU)常发于口腔黏膜中,患病率可高达 20%,女性高于男性,给患者带来极大的困扰^[1-2]。目前 ROU 治疗方法主要以局部治疗和全身治疗为主,但治疗效果均不佳,患者依从性较差^[3]。近年来,中医药以成本低、不良反应小在临床治疗上被广泛使用,尤其是在 ROU 的治疗上发挥较大的作用^[4]。研究证明柚皮苷具有多种生物活性,但是在口腔溃疡疾病的治疗中研究较少^[5]。研究表明炎症介质和生长因子在很大程度上影响口腔溃疡的发生发展,如甘美达可能通过抑制溃疡组织中炎症介质的释放,升高生长因子的表达,改善口腔溃疡^[6]。本研究旨在探索柚皮苷对 ROU 大鼠溃疡组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、表皮生长因子(EGF)、白细胞介素(IL)-6 水平的影响。

1 材料与方法

1.1 材料 于苏州工业园区爱尔麦特科技有限公司购买 6 周龄、清洁级、雌雄各半的 SD 大鼠 72 只(体重 180~210 g),许可证号:SCXK(苏)2019-0007。饲养条件:温度 22~25 ℃,湿度 40%~60%,自由饮水进食。

1.2 仪器与试剂 于北京六一仪器厂购买转膜仪,于美国 Bio-Rad 公司购买 MODEL-550 型酶标仪。于四川省维克奇生物科技有限公司购买柚皮苷(CAS 号:10236-47-2),于 Merck 公司购买完全弗氏佐剂(货号:F5881),于华中药业股份有限公司购买醋酸泼尼松龙注射液(国药准字:H42021216),于北京雷根生物技术有限公司购买苏木精-伊红(HE)染色液(货号:DH0006),于上海通蔚实业有限公司购买 IL-6 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号:TW3160)、EGF ELISA 试剂盒(货号:TW24682),于上海纪宁实业生物科技有限公司购买 TNF- α ELISA 试剂盒(货号:JN110),于 Abcam 公司购买 TNF- α (货号:ab215188)、EGF(货号:ab184265)、IL-6(货号:ab233706)一抗。

1.3 方法

1.3.1 ROU 大鼠的制备、分组及给药 参照高峻鹰等^[7]操作方法制备 ROU 大鼠模型:随机选取 12 只大鼠,在大鼠口腔黏膜处注射生理盐水,该操作于无菌条件下进行,剥离口腔黏膜置于研磨器中,分别向其中加入 PBS 缓冲液(0.1 mL, pH 值为 7.4)、完全弗氏佐剂,混合均匀直至乳状液无分层即可得到组织乳化剂备用。随机选取 50 只大鼠建立 ROU 大鼠模型,将大鼠脱毛去皮,于脊柱两侧经皮内注射组织乳化剂,将剩余 10 只正常大鼠作为对照组,给予对照组大鼠注射等体积的生理盐水,每次 0.1 mL,1 次/周,连续 8 周。当大鼠的颊黏膜、口底、唇黏膜等部位出现多个椭圆或圆形溃疡面,且溃疡表面的假膜直径约

1~2 mm、颜色呈现灰黄色时,即表明 ROU 大鼠模型制备成功^[7]。50 只大鼠均符合上述建模成功的条件。将大鼠随机分为模型组、柚皮苷低剂量(25 mg/kg)组、柚皮苷中剂量(50 mg/kg)组、柚皮苷高剂量(100 mg/kg)组^[8]、阳性对照组,10 只/组。柚皮苷剂量组给予腹腔注射相应剂量的柚皮苷干预,阳性对照组给予 20 mL/kg 醋酸泼尼松龙注射液灌胃干预^[7],对照组、模型组给予等体积的生理盐水,1 次/天,连续干预 20 d。

1.3.2 观察大鼠溃疡情况 干预结束后,观察大鼠溃疡持续时间、数量及间隔时间,游标卡尺测定各组大鼠第 0、10、20 天溃疡面积的变化。

1.3.3 收集标本 溃疡面积测定完成后,麻醉并处死大鼠,经腹部主动脉取血,静置、离心,取上清液,置于一 40 ℃冰箱储存,用于 ELISA 试剂盒检测;切取各组大鼠溃疡组织,一部分置于甲醛溶液中固定,用于 HE 染色检验其病理学变化;另一部分置于一 80 ℃冰箱中保存,用于后续蛋白质印迹法(Western blot)及免疫组化法检测 TNF- α 、IL-6 和 EGF 水平。

1.3.4 HE 染色检测溃疡组织病理学变化 取上述 1.3.3 中溃疡组织,经脱水、包埋、制作切片,行 HE 染色、脱水、封片,于显微镜下观察病理学变化。

1.3.5 ELISA 检测血清中 TNF- α 、EGF 和 IL-6 水平 取上述 1.3.3 中各组大鼠血清标本,严格按照 ELISA 试剂盒说明书检测血清中 TNF- α 、EGF 和 IL-6 水平。

1.3.6 免疫组化法检测大鼠溃疡组织中 TNF- α 、EGF 和 IL-6 表达 取上述 1.3.3 中的溃疡组织,制备切片,切片常规脱蜡,加入 3% H_2O_2 孵育 10 min,加入稀释后的 TNF- α 、EGF 和 IL-6 一抗,4 ℃孵育过夜,室温孵育 30 min, TBST 洗涤,加入二抗 37 ℃孵育 1 h, PBS 清洗,室温下采用 3,3'-二氨基联苯胺显色,苏木素复染,二甲苯透明,中性树脂封片,拍照,观察溃疡组织中 TNF- α 、EGF 和 IL-6 阳性表达。

1.3.7 Western blot 检测各组大鼠溃疡组织中 TNF- α 、EGF 和 IL-6 蛋白水平 取上述 1.3.3 中的溃疡组织,匀浆,离心提取并测定总蛋白, SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离纯化、转膜、5% TBST 脱脂奶粉封闭;封闭后洗膜,加入稀释后 TNF- α 、EGF 和 IL-6 一抗,4 ℃恒温箱过夜;TBST 洗涤,将膜放入到稀释后的二抗室温孵育 1 h, ECL 显色,拍照,以 β -actin 为内参,分析 TNF- α 、EGF 和 IL-6 蛋白水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理和分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 柚皮苷对 ROU 大鼠溃疡情况的影响 与模型组比较,柚皮苷低、中、高剂量组大鼠口腔溃疡持续时间、数量均逐渐减少($P<0.05$),间隔时间逐渐增加($P<0.05$);与阳性对照组比较,柚皮苷高剂量组各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠口腔溃疡情况比较($\bar{x}\pm s, n=10$)			
组别	持续时间(d)	数目(个)	间隔时间(d)
对照组	—	—	—
模型组	7.23±0.72	24.31±2.45	1.34±0.13
柚皮苷低剂量组	5.42±0.55 ^a	18.49±1.95 ^a	4.15±0.42 ^a
柚皮苷中剂量组	3.51±0.36 ^{ab}	12.86±1.31 ^{ab}	5.84±0.59 ^{ab}
柚皮苷高剂量组	2.04±0.21 ^{abc}	8.49±0.85 ^{abc}	7.34±0.74 ^{abc}
阳性对照组	1.94±0.20 ^{abc}	8.01±0.81 ^{abc}	7.56±0.76 ^{abc}

注:与模型组比较,^a $P<0.05$;与柚皮苷低剂量组比较,^b $P<0.05$;与柚皮苷中剂量组比较,^c $P<0.05$;—为此项无数据。

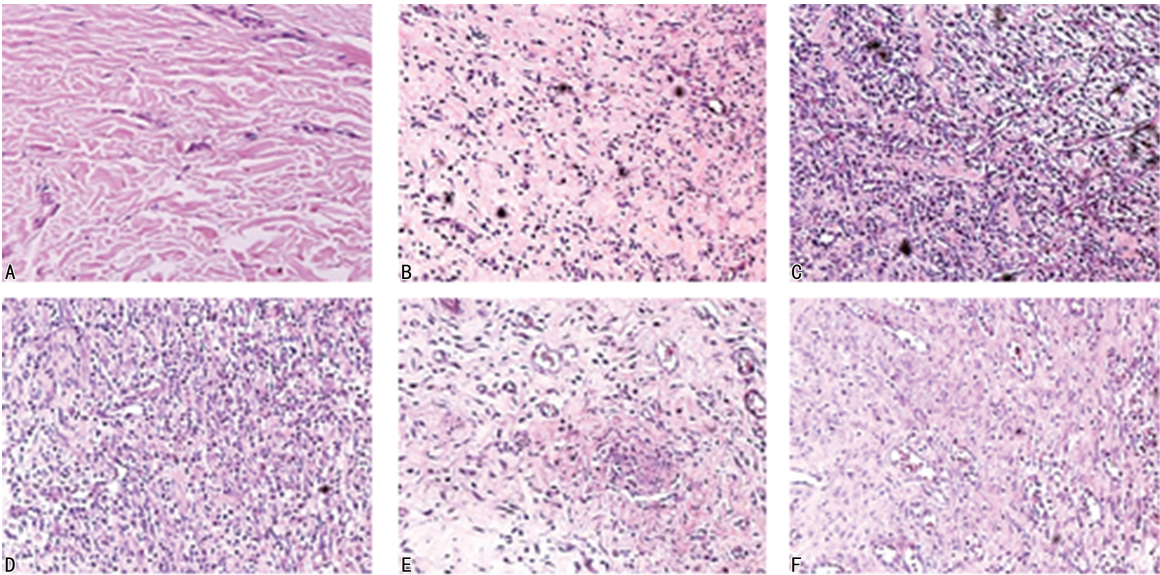
2.2 柚皮苷对 ROU 大鼠溃疡面积的影响 与模型组比较,柚皮苷低、中、高剂量组,在干预后第 0 天大鼠口腔溃疡面积差异无统计学意义($P>0.05$);在干预后第 10、20 天大鼠口腔溃疡面积逐渐减少($P<0.05$),且以柚皮苷高剂量组变化最为明显,但与阳性对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。与干预后第 0

天比较,干预后第 10、20 天各组大鼠口腔溃疡面积均减少($P<0.05$)。与干预后第 10 天比较,干预后第 20 天各组大鼠口腔溃疡面积也减少($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠口腔溃疡面积比较($\bar{x}\pm s, \text{mm}^2, n=10$)			
组别	第 0 天	第 10 天	第 20 天
对照组	—	—	—
模型组	8.14±0.82	5.58±0.56 ^d	2.84±0.29 ^{de}
柚皮苷低剂量组	7.95±0.80	4.83±0.49 nd	1.43±0.15 ^{nde}
柚皮苷中剂量组	7.93±0.79	3.87±0.39 ^{abd}	0.98±0.09 ^{abcde}
柚皮苷高剂量组	8.08±0.81	2.77±0.28 ^{abcd}	0.35±0.03 ^{abcde}
阳性对照组	8.04±0.81	2.75±0.27 ^{abcd}	0.29±0.03 ^{abcde}

注:与模型组比较,^a $P<0.05$;与柚皮苷低剂量组比较,^b $P<0.05$;与柚皮苷中剂量组比较,^c $P<0.05$;与干预后第 0 天比较,^d $P<0.05$;与干预后第 10 天比较,^e $P<0.05$;—为此项无数据。

2.3 柚皮苷对 ROU 大鼠溃疡组织病理学变化的影响 对照组大鼠无口腔溃疡发生;与对照组比较,模型组大鼠出现大量炎症细胞浸润,溃疡面积较大;与模型组比较,柚皮苷低、中、高剂量组大鼠炎症浸润逐渐减少,溃疡面积逐渐愈合,有纤维细胞、结缔组织形成;与阳性对照组比较,柚皮苷高剂量组无明显差异。见图 1。



注:A~F 分别为对照组、模型组、柚皮苷低、中、高剂量组、阳性对照组 ROU 大鼠溃疡组织病理学变化。

图 1 ROU 大鼠溃疡组织病理学变化(×200)

2.4 柚皮苷对 ROU 大鼠血清中 TNF- α 、EGF 和 IL-6 水平的影响 与对照组比较,模型组大鼠 TNF- α 、IL-6 水平升高($P<0.05$),EGF 水平降低($P<0.05$);与模型组比较,柚皮苷低、中、高剂量组大鼠 TNF- α 、IL-6 水平逐渐降低($P<0.05$),EGF 水平逐渐升高($P<0.05$);与阳性对照组比较,柚皮苷高剂量

组 TNF- α 、EGF 和 IL-6 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.5 柚皮苷对 ROU 大鼠溃疡组织中 TNF- α 、EGF 和 IL-6 阳性表达的影响 免疫组化法检测 TNF- α 、EGF 和 IL-6 阳性表达均为棕褐色或棕黄色颗粒。与对照组比较,模型组 TNF- α 、IL-6 阳性表达增强,棕褐

色或棕黄色颗粒明显增多,EGF 阳性表达减弱,棕褐色或棕黄色颗粒较少;与模型组比较,柚皮苷低、中、高剂量组 TNF- α 、IL-6 阳性表达减弱,棕褐色或棕黄色颗粒明显减少,EGF 阳性表达增强,棕褐色或棕黄色颗粒逐渐增多;与阳性对照组比较,柚皮苷高剂量组 TNF- α 、EGF 和 IL-6 阳性表达无明显差异。见图 2~4。

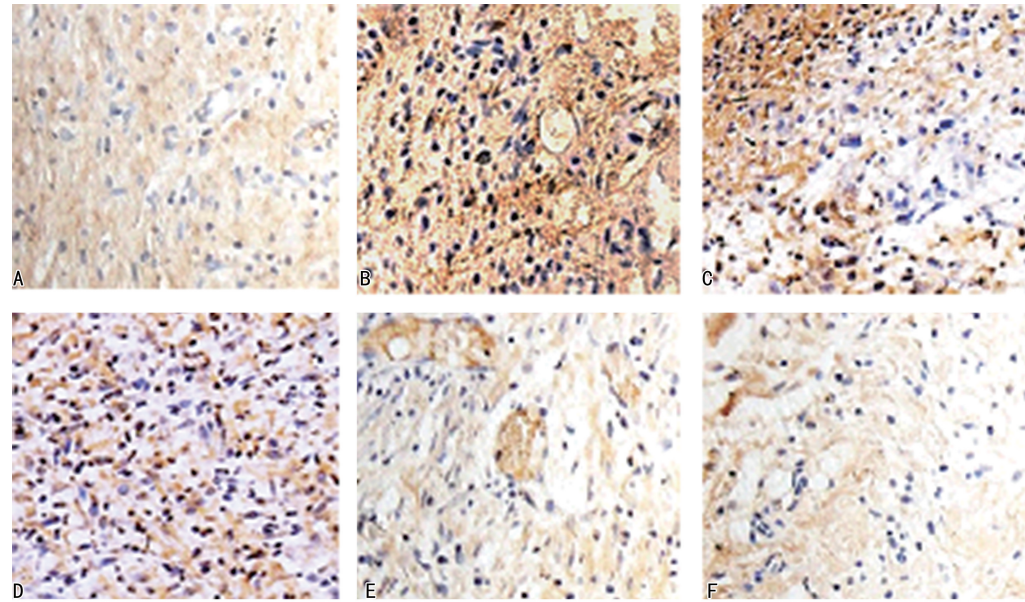
2.6 柚皮苷对 ROU 大鼠溃疡组织中 TNF- α 、EGF 和 IL-6 蛋白水平的影响 与对照组比较,模型组大鼠 TNF- α 、IL-6 蛋白水平升高($P<0.05$),EGF 蛋白水平降低($P<0.05$);与模型组比较,柚皮苷低、中、高剂量组大鼠 TNF- α 、IL-6 蛋白水平逐渐降低($P<0.05$),EGF 蛋白水平逐渐升高($P<0.05$);与阳性对

照组比较,柚皮苷高剂量组 TNF- α 、EGF 和 IL-6 蛋白水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 5、表 4。

表 3 各组大鼠血清中的 TNF- α 、EGF 和 IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL, $n=10$)

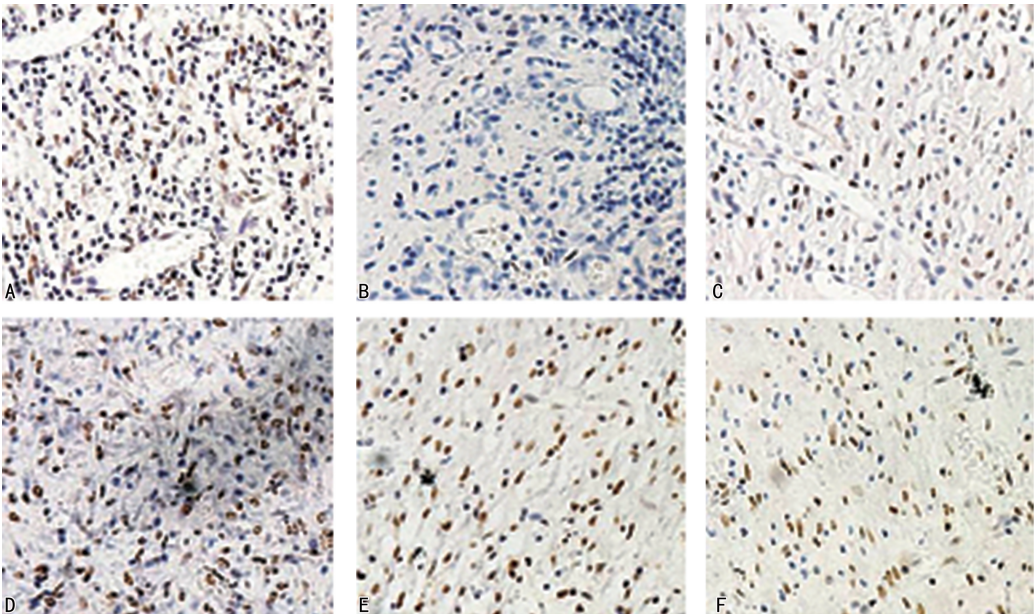
组别	TNF- α	EGF	IL-6
对照组	100.48 $\pm$ 10.06	138.95 $\pm$ 13.91	58.19 $\pm$ 5.94
模型组	270.68 $\pm$ 27.07 ^a	49.84 $\pm$ 4.99 ^a	176.68 $\pm$ 17.72 ^a
柚皮苷低剂量组	200.15 $\pm$ 20.04 ^b	84.61 $\pm$ 8.49 ^b	128.29 $\pm$ 12.91 ^b
柚皮苷中剂量组	145.85 $\pm$ 14.61 ^{bc}	107.51 $\pm$ 10.76 ^{bc}	88.29 $\pm$ 8.85 ^{bc}
柚皮苷高剂量组	103.58 $\pm$ 10.41 ^{bcd}	130.24 $\pm$ 13.05 ^{bcd}	65.81 $\pm$ 6.84 ^{bcd}
阳性对照组	105.86 $\pm$ 10.64 ^{bcd}	132.58 $\pm$ 13.31 ^{bcd}	63.57 $\pm$ 6.46 ^{bcd}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与柚皮苷低剂量组比较,^c $P<0.05$;与柚皮苷中剂量组比较,^d $P<0.05$ 。



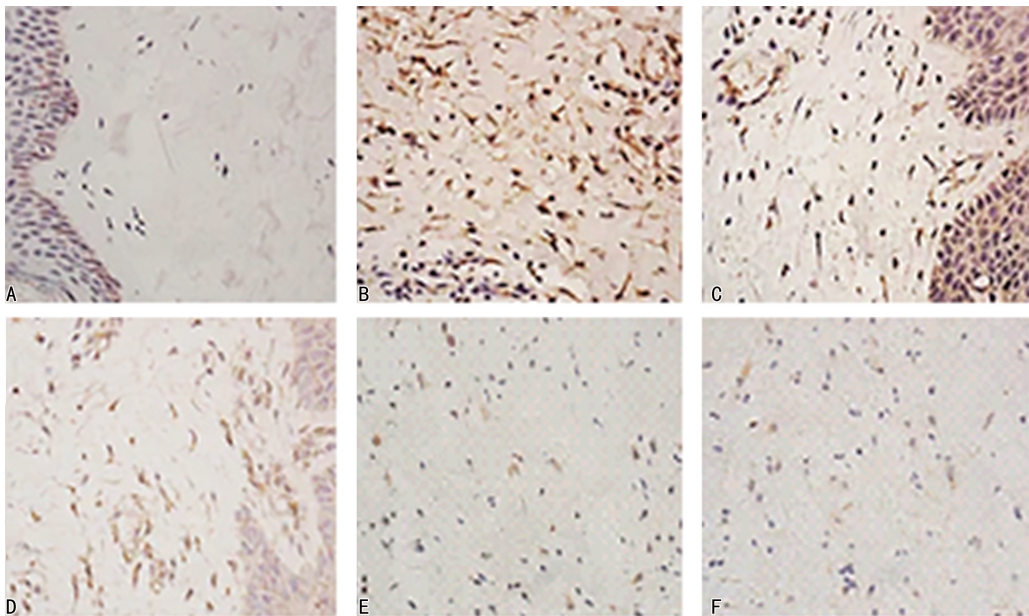
注:A~F 分别为对照组、模型组、柚皮苷低、中、高剂量组、阳性对照组大鼠溃疡组织 TNF- α 免疫组化染色图。

图 2 各组大鼠溃疡组织 TNF- α 免疫组化染色图($\times 200$)



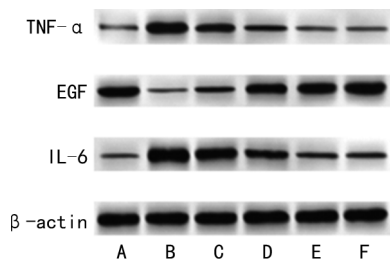
注:A~F 分别为对照组、模型组、柚皮苷低、中、高剂量组、阳性对照组大鼠溃疡组织 EGF 免疫组化染色图。

图 3 各组大鼠溃疡组织 EGF 免疫组化染色图(×200)



注:A~F 分别为对照组、模型组,柚皮苷低、中、高剂量组,阳性对照组大鼠溃疡组织 IL-6 免疫组化染色图。

图 4 各组大鼠溃疡组织 IL-6 免疫组化染色图(×200)



注:A 为对照组;B 为模型组;C 为柚皮苷低剂量组;D 为柚皮苷中剂量组;E 为柚皮苷高剂量组;F 为阳性对照组。

图 5 各组大鼠溃疡组织中 TNF-α、EGF 和 IL-6 蛋白表达的 Western blot 图

表 4 各组大鼠溃疡组织中的 TNF-α、EGF 和 IL-6 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)			
组别	TNF-α	EGF	IL-6
对照组	0.19±0.02	0.98±0.09	0.24±0.02
模型组	0.94±0.09 ^a	0.21±0.02 ^a	1.05±0.09 ^a
柚皮苷低剂量组	0.64±0.06 ^b	0.44±0.04 ^b	0.76±0.08 ^b
柚皮苷中剂量组	0.45±0.04 ^{bc}	0.72±0.07 ^{bc}	0.52±0.05 ^{bc}
柚皮苷高剂量组	0.24±0.02 ^{bcd}	0.92±0.09 ^{bcd}	0.27±0.03 ^{bcd}
阳性对照组	0.21±0.02 ^{bcd}	0.94±0.09 ^{bcd}	0.29±0.03 ^{bcd}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与柚皮苷低剂量组比较,^c $P < 0.05$;与柚皮苷中剂量组比较,^d $P < 0.05$ 。

3 讨 论

ROU 是一种反复发作的疾病,在中医学上属于“口疮”“口糜”等范围。免疫功能低下的患者,一旦患有口腔溃疡,口腔黏膜经常会伴随浅表性溃疡的反复发作,影响患者的饮食甚至表达能力^[9-10]。ROU 的发病机制复杂,与微量元素及维生素缺乏、细菌和病毒

感染、精神、饮食等多方面的因素有关,目前国内外尚无根治 ROU 的特效疗法,以对症治疗为主,促进口腔溃疡面积的愈合,延长发作间歇期^[11-12]。本研究建立了 ROU 大鼠模型,当大鼠在颊黏膜、口底、唇黏膜等部位出现多个椭圆或圆形溃疡面,且溃疡表面的假膜直径约 1~2 mm、颜色呈现灰黄色时,即表明 ROU 大鼠模型制备成功,可进入下一步的研究。

在治疗 ROU 时,传统的中草药具有缩短病程、改善口腔溃疡症状、减少复发等优势^[13]。药理研究表明,柚皮苷具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤及抗病毒等作用^[14]。AKAMO 等^[15]研究表明,柚皮苷可以减轻纤维化及炎症反应,改善肝细胞功能障碍,起到护肝作用。YANG 等^[16]研究发现,柚皮苷可以抑制成纤维细胞中 TNF-α、IL-6 的产生,为治疗炎症反应导致的无菌性松动、骨溶解提供潜在价值。但柚皮苷对口腔溃疡产生的炎症因子是否影响尚未有报道。但 ROU 一旦发生,炎症因子水平往往会升高,长时间的炎症反应会影响机体细胞生长、创面血管新生、创面愈合,甚至使机体免疫功能发生障碍,出现“难愈性创面”,故炎症因子水平的降低对治疗 ROU 具有关键作用^[17]。本研究结果发现,模型组大鼠出现大量炎症细胞浸润,血清中及溃疡组织中 TNF-α、IL-6 水平升高,经柚皮苷干预后,柚皮苷低、中、高剂量组大鼠溃疡组织病理学状况得到改善,溃疡持续时间、数量减少,血清中及溃疡组织中 TNF-α、IL-6 水平降低,间隔时间增加,溃疡面积随着时间及柚皮苷剂量的增加均得到改善。提示柚皮苷可以有效抑制炎症因子水平,改善口腔溃疡组织的病理状况,为进一步的溃疡愈合提供

可能。

EGF 主要存在于口腔黏膜的基底细胞层和棘细胞层,是机体内的一种活性物质,对口腔黏膜起着重要的保护作用,刺激表皮生长因子受体酪氨酸激酶磷酸化,进而修复受损组织,修补增生肌肤表层细胞,最大程度地促进口腔黏膜上皮细胞的生长、分化和增殖^[18-19]。本研究发现,模型组血清中及溃疡组织中 EGF 水平降低;经柚皮苷干预后,柚皮苷低、中、高剂量组血清中及溃疡组织中 EGF 水平升高。说明柚皮苷可以加速血管新生,促进细胞生长增殖及溃疡组织愈合,从而对 ROU 起到治疗作用。

综上所述,柚皮苷可以明显缓解 ROU 病理程度,降低 ROU 大鼠血清及溃疡组织中 IL-6、TNF- α 水平,升高 EGF 水平,促进 ROU 大鼠溃疡愈合,但具体机制较为复杂,且远期治疗效果有待进一步研究。

参考文献

- [1] YANG Z J, CUI Q Y, AN R, et al. Comparison of microbiomes in ulcerative and normal mucosa of recurrent aphthous stomatitis (RAS)-affected patients[J]. BMC Oral Health, 2020, 20(1): 128.
- [2] 曲宸, 庞晓霞, 陈明铭, 等. 独一味胶囊联合维生素 B₁₂ (12) 对复发性口腔溃疡大鼠的治疗效果研究[J]. 中医药导报, 2020, 26(6): 6-8.
- [3] FITZPATRICK S G, COHEN D M, CLARK A N. Ulcerated lesions of the oral mucosa: clinical and histologic review[J]. Head Neck Pathol, 2019, 13(1): 91-102.
- [4] ZHANG Y, NG K H, KUO C Y, et al. Chinese herbal medicine for recurrent aphthous stomatitis: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(50): e13681.
- [5] 胡静, 刘想忠, 石正帅, 等. 柚皮苷对白介素-1 β 诱导的兔关节软骨细胞炎症反应的调节作用[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 38-41.
- [6] 王艺衡, 吴迎涛, 于习习, 等. 甘美达凝胶对大鼠口腔溃疡愈合及溃疡组织中 TNF- α , IL-6, EGF 表达的影响[J]. 广东牙病防治, 2019, 27(5): 293-299.
- [7] 高峻鹰, 李庆隆, 耿乾书. 理中汤加味对大鼠复发性口腔溃疡黏膜的修复作用及对 NF- κ B 炎症通路的影响[J]. 实用口腔医学杂志, 2021, 37(5): 610-614.
- [8] 廖苑君. 柚皮苷改善 CCL2 所致大鼠学习记忆障碍及其机制[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 372-379.

- [9] KALIAMOORTHY S, SATHISHMUTHUKUMAR R, CHIDAMBARAM K, et al. Assessment of oral mucosal integrity status in patients with recurrent aphthous stomatitis[J]. J Pharm Bioallied Sci, 2019, 11 (Suppl 2): S274-S277.
- [10] ULUYOL S, KILICASLAN S. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratios and mean platelet volumes in the activation of recurrent aphthous stomatitis[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 71(1): 120-123.
- [11] 胡永寿, 李喜香, 刘军刚. 养阴生肌散(膜)局部治疗复发性口腔溃疡的系统评价[J]. 实用口腔医学杂志, 2019, 35(1): 66-70.
- [12] 王斌, 陈丽君, 赵玺, 等. 雷尼替丁治疗老年复发性口腔溃疡的疗效及对细胞免疫、炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(1): 59-62.
- [13] 耿华. 复发性口腔溃疡采用针灸配合中药治疗的效果分析[J]. 中医临床研究, 2019, 11(6): 74-75.
- [14] SALEHI B, FOKOU P V T, SHARIFI-RAD M, et al. The therapeutic potential of naringenin: a review of clinical trials[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2019, 12(1): 11.
- [15] AKAMO A J, ROTIMI S O, AKINLOYE D I, et al. Naringin prevents cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in rats by attenuating oxidative stress, fibrosis, and inflammation[J]. Food Chem Toxicol, 2021, 153: 112266.
- [16] YANG C, LIU W, SHAN H J, et al. Naringin inhibits titanium particles-induced up-regulation of TNF- α and IL-6 via the p38 MAPK pathway in fibroblasts from hip periprosthetic membrane[J]. Connect Tissue Res, 2021, 62(5): 485-494.
- [17] 谢方英, 陈浙丽, 高月蓝. 益气养阴生肌方对复发性口腔溃疡大鼠的治疗作用及其对黏膜炎症因子和机体免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(1): 20-26.
- [18] GORYACHKIN A M, SYSOLYATIN P G, CHERDANTSEVA L A, et al. Effect of a gel based on recombinant human angiogenin on the healing of donor palate wounds [J]. Stomatologiia (Mosk), 2019, 98(1): 34-37.
- [19] ZOU Q P, WANG W P, LI Q H, et al. Effect of ultrasound debridement on serum inflammatory factors and bFGF, EGF expression in wound tissues[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(3): 222-225.

(收稿日期: 2022-09-12 修回日期: 2023-01-31)