

自制白及涂擦剂对上火模型——豚鼠 口腔溃疡模型的影响

杨京京¹ 包洁¹ 钱颖¹ 方泽锋¹ 肖廷枫¹ 范永升¹ 窦晓兵¹ 夏永良²

(1 浙江中医药大学, 杭州, 310053; 2 浙江中医药大学附属第一医院, 杭州, 310006)

摘要 目的:观察自制白及涂擦剂对豚鼠口腔溃疡上火模型的影响。方法:采用30%冰醋酸溶液灼烧豚鼠右面颊黏膜建立口腔溃疡上火模型^[1],将建模成功后的25只豚鼠分为对照组和西药观察组、中药观察组(中药A组、中药B组、中药C组),每组5只豚鼠,共5组,自制白及涂擦剂由白及粉、白蔹粉和丝瓜络浓煎剂组成。将涂擦剂涂在豚鼠口腔溃疡处,中药A组涂药1次/d、中药B组涂药2次/d、中药C组涂药3次/d;西药组涂金霉素眼膏2次/d,连续涂药5d,对照组不给药;另设空白对照组豚鼠5只,涂自制白及涂擦剂,1次/d。观察不同剂量自制白及涂擦剂外用对豚鼠口腔溃疡模型溃疡面积变化、溃疡程度及溃疡局部病理组织学变化的影响。结果:用30%冰醋酸溶液造豚鼠口腔溃疡上火模型成功,与空白对照组比较,对照组口腔溃疡明显,且面积大,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,自制白及涂擦剂可显著减小口腔溃疡面积,差异有统计学意义($P < 0.01$),显著减轻局部病理变化和口腔溃疡水肿程度,差异有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$),且随着涂擦次数增多而依次减少。结论:自制白及涂擦剂对豚鼠口腔溃疡上火模型有较好的治疗作用。

关键词 白及;白蔹;丝瓜络;口腔溃疡模型。

Effects of Self-made Rhizoma Bletillae Rubbing Agent in Oral Ulceration Guinea Pig Model with Shanghuo

Yang Jingjing¹, Bao Jie¹, Qian Ying¹, Fang Zefeng¹, Xiao Tingfeng¹, Fan Yongsheng¹, Dou Xiaobing¹, Xia Yongliang²

(1 Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2 The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310006, China)

Abstract Objective: To explore the external curative effect of Rhizoma Bletillae rubbing agent in oral ulceration guinea pig's model with Shanghuo. **Methods:** The guinea pigs, whose right cheeks were burnt by 30% acetic acid to establish the models of oral ulceration. After successful modeling, the 25 guinea pigs were divided into model group, western medicine treatment group, Chinese medicine treatment group (Chinese medicine A group, Chinese medicine B group, Chinese medicine C group), each group with 5 guinea pigs. Rhizoma Bletillae rubbing agent was made by Rhizoma Bletillae powder, Radix Ampelopsis powder and Retinervus Luffae Fructus Concentrated decoction. Rhizoma Bletillae rubbing agent was used on the guinea pig oral ulcers for five days. Chinese medicine A group used Rhizoma Bletillae rubbing agent once a day, while Chinese medicine B group used Rhizoma Bletillae rubbing agent twice a day, and Chinese medicine C group used Rhizoma Bletillae rubbing agent three times a day. Western medicine treatment group used Chlortetracycline eye ointment on the guinea pig oral ulcers twice a day for five days. The model group was not given treatment. The blank group of 5 guinea pigs used the Rhizoma Bletillae rubbing agent once a day. The effects of different dosages of Rhizoma Bletillae rubbing agent on oral ulcer area changes, degrees and local histopathological changes in guinea pig oral ulcer model were observed. **Results:** The oral ulceration in guinea pig's model whose right cheeks were burnt by 30% acetic acid was successful. Compared with the model group, Rhizoma Bletillae rubbing agent can remarkably improve the area of ulceration and the pathological changes. **Conclusion:** Rhizoma Bletillae rubbing agent has remarkable external curative effect on oral ulceration guinea pig's model.

Key Words Rhizoma Bletillae; Radix Ampelopsis; Retinervus Luffae Fructus; Oralulcertion model

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.009

口腔溃疡是一种常见的发生于口腔黏膜局限性溃疡性损伤病症,好发于唇、舌、颊、软腭等角化程度较差的部位,发病率高,具有复发性,周期性,自限性等特点^[2]。流行病学调查显示,现代人因喜食辛辣

烧烤,饮食不节、思虑过度、熬夜等,上火是其最为常见的症状,而口腔溃疡的发生又大多由上火引起^[3]。口腔溃疡发作时疼痛剧烈,局部灼痛明显,严重者还会影响饮食、说话,对日常生活造成极大困扰,甚则

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2014CB543000,2014CB543001)

作者简介:杨京京(1995.01—),女,硕士在读,研究方向:中医药防治肿瘤,E-mail:623355811@qq.com

通信作者:窦晓兵(1977.08—),男,博士,教授,副院长,研究方向:代谢性疾病的机制及中医药防治,E-mail:xbdou77@163.com;夏永良(1969.01—),男,博士,副主任中医师,中医内科和中医内科教研室副主任,研究方向:中医内科疑难杂症的诊治,E-mail:xiayongliang1@sina.com

可并发口臭、慢性咽炎、便秘、头痛、头晕、恶心、乏力、烦躁、发热、淋巴结肿大等全身症状^[4]。目前西医治疗包括激光、物理屏障、抗菌药物、皮质类固醇、止疼药物、抗炎药物,维生素 B 和 C 联合用药等。中医治疗以辨证为基础,治疗手段多以外用和内服为主,外用涂擦剂大多含有硼砂、儿茶、青黛、乳香、没药、冰片等具有活血消肿的药物,但活血易伤正,不慎吞服寒冷伤胃^[5-8]。为了减轻口腔溃疡带来的生活困扰,本实验依据急则治标的治疗原则,采用病位处涂擦外治的治疗方法,适用于上火或其他病因引起的口腔溃疡,具有普遍性,且具有无毒性、价格低廉、操作简单可行等优点。

国家级名中医徐志瑛临床擅用三白汤治疗口腔溃疡,三白汤由白及,白蔹,白芷 3 味药组成。白及,入心、肝、脾经,有清热、解毒、散结、生肌、止血功效;白芷,入肺、脾、胃经,有祛风、燥湿、消肿、止痛功效;白蔹入肺经,有补肺、止血、消肿、生肌、敛疮功效。徐氏三白汤中白及的清热止血、白芷的祛风止痛、白蔹的解毒散结,全方苦中有辛,温中有寒,具有清伏热、散郁结、祛风凉血、消肿止痛、生肌敛疮的功效。临床运用广泛,对于治疗顽固性口腔溃疡取得了很好的疗效^[9]。中药白及具有收敛生肌、止血、消炎作用,主要化学成分是联苕类、菲类及其衍生物,还含有少量挥发油、黏液质、白及甘露聚糖等。大量文献和专利中记载了白及散治疗口腔溃疡的良好功效。因其含有的白及胶质,可在溃疡表面形成一层胶状保护膜,并刺激肉芽组织增生促进溃疡面的愈合^[10-11]。同时白及有良好的成膜性,以白及作为基质,可使其他药物具有缓释作用,对于治疗口腔溃疡有一举多得的疗效^[12]。根据白及这一特性,山东中医药大学利用白及贴膜外用治疗口腔溃疡,在临床运用广泛^[13]。白蔹的主要化学成分是多酚类、萜醌类等化学成分,主要活性为抗菌,可促进 T 淋巴细胞增殖能力、巨噬细胞吞噬功能,可增强动物的免疫功能,这表明白蔹因此其外敷应用于治疗疮疡可能具有直接抗菌和调节机体免疫功能双重机制^[14]。白蔹水煎剂对于疮疡有明显的治愈作用,白蔹的敛疮生肌功能可能会促进动物皮肤在创面愈合早、中期创面 EGF 总量增多,从而加快创面的愈合。这很可能是外用白蔹促进创面愈合的重要途径之一^[15]。丝瓜络主要化学成分为木聚糖及纤维素,有通经活络,清热解毒,利尿消肿的功效,民间用于治疗疮疡、乳痈、鹤膝风等,现代多应用于风湿痹痛、热毒臃肿、经闭不通等^[16]。文献报道记载,丝瓜络红花汤熏洗

治疗关节肿痛验证了丝瓜络镇痛抗炎的功效^[17]。本实验研究的自制白及涂擦剂是由白及粉,白蔹粉和丝瓜络浓煎剂按 1:1:2 调成糊状制成。《鸡峰普济方》记载:“白蔹、白及、络石各半两,取干者。为细末,干撒疮上。”常外用治疗疮疡溃后不敛。络石藤为夹竹桃科植物络石的带叶藤茎,性微寒、味苦、有毒,有通络止痛,凉血清热,解毒消肿的功效^[18]。丝瓜络为葫芦科丝瓜的成熟果实的纤维束,味甘、性平,无毒,且浓煎剂也具有通络镇痛、消肿抗炎之功效。与络石藤比较,丝瓜络浓煎剂具有同样消肿抗炎、通络止痛的功效,而且无毒、味甘,误食对人体无害。因此,自制白及涂擦剂是在《鸡峰普济方》记载的白蔹散的基础上改络石藤为丝瓜络浓煎剂。丝瓜络通经络镇痛,并与白及,白蔹入血脉降火消炎,同时能缓和白及与白蔹的苦寒之性。将白及粉、白蔹粉、丝瓜络浓煎剂制成糊状涂擦剂更能黏附在口腔溃疡表面,使药物与溃疡更好地接触,发挥更大的药效和疗效^[19-20]。本实验设置空白组、对照组、中药观察组和西药观察组,采用 30% 醋酸烧灼豚鼠左脸颊造模,西药观察组用金霉素眼膏敷于豚鼠口腔溃疡处的方法,中药观察组用自制白及涂擦剂敷于豚鼠口腔溃疡处的方法。通过观察不同剂量自制白及涂擦剂外用对豚鼠口腔溃疡模型溃疡面积变化、溃疡程度及溃疡局部病理组织学变化的影响,并与其他组比较,判断自制白及涂擦剂对于减轻甚至消除口腔溃疡引起的疼痛程度,并使口疮达到愈合的目的。

1 材料与方法

1.1.1 动物 普通级豚鼠 30 只,体质量 270 ~ 300 g,雌雄各半,由浙江中医药大学动物实验中心提供。

1.1.2 药物 白及(购于浙江中医药大学中药饮片公司,生产批号:20160530),经鉴定为兰科植物白及 *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. f. 的干燥块茎。白蔹(购于浙江中医药大学中药饮片公司,生产批号:20160521),经鉴定为葡萄科植物白蔹 *Ampelopsis japonica* (Thunb.) Makino。丝瓜络(购于浙江中医药大学中药饮片公司,生产批号:20160515),经鉴定为葫芦科属丝瓜属 *Luffa cylindrica* (L.) Roem. 的干燥瓜络。白及粉的制备:取 30 g 干燥白及块,除去杂质洗净,晒干,打磨至极细粉末,过 80 目筛过筛。白蔹粉的制备:取 30 g 白蔹干燥块,出去了杂质洗净,晒干,打磨至极细粉末,过 80 目筛过筛。白及粉和白蔹粉初步混合后再采用高速混合机混合 10 ~ 15 min,得原料药粉混合物。丝瓜络水煎剂的制备方

法:丝瓜络洗净除去杂质,洗净,润透,切厚片,晒干,取 30 g 丝瓜络加 10 倍蒸馏水浸泡 30 min 后煎煮,武火煎开后改文火煎 60 min,过滤药渣浓缩离心分离至 50 mL 浓煎剂。将丝瓜络浓煎剂与混合好的原料药粉 2:1 混合,装入带孔的铝盒,高压蒸汽灭菌 30 min 制成自制白及涂擦剂。西药:盐酸金霉素眼膏,每克含盐酸金霉素 0.005 g。辅料为:白凡士林、液状石蜡(购于浙江中医药大学校卫生院,产品批号 20160610);30% 冰醋酸(由浙江中医药大学基础医学院实验室提供)。

1.1.3 试剂与仪器 奥尼摄像头(深圳市奥尼电子工业有限公司生产);BI-2000 医学图像分析系统(成都泰盟电子有限公司生产)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 选取质量 270 ~ 300 g 的普通级豚鼠 30 只,雌雄各半。随机均匀分为空白组、对照组和西药观察组、中药观察组(中药 A 组、中药 B 组、中药 C 组),共 6 组,每组 5 只。对照组、西药观察组、中药观察组造模,用一直径 5 mm 的玻璃管一段塞紧棉花(使之于管口齐平),再将玻璃管塞棉花的一端蘸满 30% 冰醋酸,烧灼豚鼠左侧颊颊口腔黏膜 40 s,24 h 后观察,豚鼠左侧口腔黏膜上均出现直径约 5 mm 的溃疡,造成口腔溃疡模型,测观察炎症反应充血情况并记录(溃疡程度评判标准:“0”溃疡周围无红晕无水肿,黏膜正常;“Ⅰ”溃疡周围稍有红晕;“Ⅱ”溃疡周围有红晕无水肿;“Ⅲ”溃疡周围有红晕有水肿)。空白组不造模。

1.2.2 给药方法 首先将豚鼠麻醉,然后进行称重,实验当天除空白组外,其余组豚鼠按 0.15 mL/100 g 体重剂量腹腔注射 3% 戊巴比妥钠麻醉。空白组和观察组在口腔溃疡处使用自制白及涂擦剂敷在口腔溃疡处。空白组,自制白及涂擦剂涂药,1 次/d;中药 A 组,自制白及涂擦剂涂药 1 次/d;中药 B 组,自制白及涂擦剂涂药 2 次/d;中药 C 组,自制白及涂擦剂涂药 3 次/d;西药组,金霉素眼膏涂药 2

次/d,连续用药 5 d,隔天用药前用 800 万像素数码相机摄下豚鼠口腔溃疡情况(焦距 3 cm,摄像头距豚鼠口腔 2 cm),用医学图像分析系统计算溃疡面积,观察炎症反应充血情况并记录。对照组不给药。

1.2.3 镜检 取下处死后的所有豚鼠口腔溃疡局部(空白组取口腔溃疡相应位置的局部组织),10% 甲醛固定,石蜡包埋,切片,镜检,观察各组豚鼠口腔溃疡组织形态并记录。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 统计软件对数据进行统计学分析,包进行数据资料的统计学处理,计量资料行 *t* 检验,用均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,等级资料采用 Ridit 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 自制白及涂擦剂对豚鼠口腔溃疡程度的影响 空白组无溃疡,对照组和实验组造模 1 d 后,经 *t* 检验,溃疡面积显著,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明造模成功。第 1 天,与对照组比较,各组豚鼠口腔溃疡面积无显著性差异,西药组溃疡减少等面积较中药组多。随着用药时间的增加,第 3 天对照组口腔溃疡面积增大,可能与炎症渗出且无药物干预有关,中药组和西药组溃疡面积较对照组显著减小。5 d 后对照组溃疡面积减小,西药组和中药组均可显著减小豚鼠口腔溃疡面积,差异有统计学意义($P < 0.05$),西药组豚鼠口腔溃疡面积接近愈合,和中药组具有可比性。且中药组随着每天涂药次数增多,口腔溃疡面积减小越显著。见表 1。

2.2 自制白及涂擦剂对豚鼠口腔溃疡程度的影响 第 1 天除空白组外,对照组和各个实验组局部充血水肿显著,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明造口腔溃疡模型成功。在 1 ~ 5 d 内,与对照组比较,经 Ridit 检验,在第 1 天,各给药组溃疡程度无明显差异;第 3 天,西药组可显著减少口腔溃疡程度,差异有统计学意义($P < 0.05$);中药 B 组和中药 C 组可明显减少口腔溃疡程度,差异有统计学意义(P

表 1 自制白及涂擦剂对豚鼠口腔溃疡程度的影响($\bar{x} \pm s, n$)

组别	溃疡面积(平方毫米)				
	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
空白组($n = 5$)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
对照组($n = 5$)	19.0 ± 0.6	19.8 ± 0.4	20.8 ± 0.5	15.3 ± 0.2	12.8 ± 0.5
西药组($n = 5$)	19.3 ± 0.5	15.5 ± 0.6	8.2 ± 0.8	6.3 ± 0.5	2.9 ± 0.4 *
中药 A 组($n = 5$)	19.2 ± 0.7	17.6 ± 0.6	11.2 ± 0.8	8.7 ± 0.5	7.3 ± 0.3 *
中药 B 组($n = 5$)	19.2 ± 0.5	17.4 ± 0.6	11.7 ± 0.5	8.4 ± 0.4	7.1 ± 0.6 *
中药 C 组($n = 5$)	19.1 ± 0.8	17.1 ± 0.2	12.4 ± 0.6	8.2 ± 0.7	6.8 ± 0.4 *

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

<0.05), 中药 A 组对口腔溃疡程度减轻不明显; 第 5 d, 中药组和西药组均可显著减轻口腔溃疡程度, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且随着每日自制白及涂擦剂涂药的次数增多, 口腔溃疡充血水肿程度减小。见表 2。

组别	1 d				2 d				3 d				4 d				5 d			
	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
空白组	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
对照组	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	2	3	0	0	3	2	0	0	3	2
西药组	0	0	0	5	0	1	4	0	1	2	2	0	2	3	0	0	3	2	0	0
中药 A 组	0	0	0	5	0	0	1	4	0	0	3	2	0	1	2	2	1	1	2	1
中药 B 组	0	0	0	5	0	0	1	4	0	1	4	0	0	2	3	0	1	2	2	0
中药 C 组	0	0	0	5	0	0	1	4	0	0	3	2	1	2	2	0	2	2	1	0

注: 溃疡指标: “0” 溃疡周围无红晕无水肿, 黏膜正常; “I” 溃疡周围稍有红晕; “II” 溃疡周围有红晕无水肿; “III” 溃疡周围有红晕有水肿

2.3 自制白及涂擦剂对豚鼠口腔溃疡组织病理变化的影响 各组溃疡局部病理观察结果: 创面愈合的本质与核心是肉芽组织中表皮细胞生长因子(EGF)的调控及其结果, 创面愈合的过程是多种生长因子共同作用的结果, 这在一定程度上反映了外用中药在分子水平上的促疮面愈合机制。5 d 后各组口腔溃疡石蜡切片显微镜下可见空白组豚鼠口腔黏膜上皮完整, 黏膜为鳞状上皮覆盖, 黏膜下层为疏松的结缔组织, 毛囊腺体下面为肌组织; 对照组豚鼠口腔黏膜溃疡缩小 1/3 或未缩小, 余 2/3 溃疡面被新生肉芽组织所修复; 中药 A 组和中药 B 组豚鼠大多口腔黏膜溃疡缩小 1/2, 余 1/2 的溃疡面被新生的肉芽组织的所修复, 中药 C 组豚鼠口腔黏膜溃疡缩小 2/3, 余 1/3 的溃疡面积被新生的肉芽组织所修复; 西药组豚鼠大多口腔黏膜溃疡缩小 2/3, 余 1/3 溃疡面积被新生的肉芽组织所修复。见表 3。

表 3 自制白及涂擦剂对豚鼠口腔溃疡组织病理变化的影响 (只)				
组别	-	+	++	+++
空白组	5	0	0	0
对照组	0	0	4	1
西药组	0	4	1	0
中药 A 组	0	1	4	0
中药 B 组	0	1	4	0
中药 C 组	0	2	3	0

注: “-” 口腔黏膜上皮完整, 黏膜为鳞状上皮覆盖, 黏膜下层为疏松的结缔组织, 毛囊腺体下面为肌组织; “+” 口腔黏膜溃疡缩小 2/3, 余 1/3 的溃疡面积被新生的肉芽组织所修复; “++” 口腔黏膜溃疡缩小 1/2, 余 1/2 的溃疡面被新生的肉芽组织的所修复; “+++” 口腔黏膜溃疡缩小 1/3, 或未缩小, 余 2/3 的溃疡面被新生肉芽组织所修复

3 讨论

《素问·至真要大论》“病机十九条”中提到“诸热瘈瘲, 皆属于火。诸痛痒疮, 皆属于心(火)……诸禁鼓栗, 如丧神守, 皆属于火……诸逆冲上, 皆属于火。诸胀腹大, 皆属于热。诸躁狂越, 皆属于火……诸病有声, 鼓之如鼓, 皆属于热。诸病附肿, 疼酸惊骇, 皆属于火。诸转反戾, 水液混浊, 皆属于热。诸呕吐酸, 暴注下迫, 皆属于热。”病机十九条首开论述“火热”病机之先河。金元时期是“火热论”发展的鼎盛时期, “火邪派”大家刘完素推崇火热论, 他提出“六气皆能化火”, “五志过极结为热甚”; 张从正的“寒凉”而“攻下”法; 朱丹溪推崇的“相火论”, 他认为“气有余便是火”, “相火妄动致病”, 从“实火”和“虚火”方面治疗火热病; 李东垣提出“阴火论”, 他认为脾胃气虚, 荣气下流于肾, 挤占相火, 使之上乘土位而成“阴火。明清时期是“火热论”发展的完善时期, 温病四大家之首叶天士首次明确提出“温邪”是导致温病的主因, 从卫气营血辨证论火, 后有吴鞠通从三焦辨证论火加以完善论述温病的诊治。王清任提出“瘀血发热”, 瘀血滞于经络隧道之中, 致气血郁而不通, 遂致发热, 独创逐瘀汤活血化瘀散热, 为后世治疗瘀血化火化热提供了诊疗思路。张景岳在《类经》曰: “火, 天地之阳气也。天非此火, 不能生物; 人非此火, 不能有生。故万物之生, 皆由阳气。但阳和之火则生物, 亢烈之火反害物, 故火太过气反衰, 火和平则气乃壮”, 他对《内经》校注, 提出水火共济, 阴阳乃平衡^[21]。现代医家对“上火”研究进行完善, 从中医上来讲, “上火”的病因主要包括饮食不当、六淫侵袭、七情妄动、劳逸失度、先天禀赋、药邪与医过等, 根据其基本病机又可分为虚实之火、肺腑之火、六经之火、卫气营血三焦之火、无形有形之火等。

口腔溃疡在中医学属“口疮”“口糜”“口疳”等范畴。《黄帝内经》最早提出“口疮”的概念, 《素问·气交变大论》曰: “岁金不及, 炎火上行民病口疮, 甚则心痛”。《圣济总录》谓: “口疮者, 由心脾有热, 气冲上焦熏发口舌, 故作疮也”。皆提出火邪为口疮的病因。后世历代医家又有进一步的深层认识: 《丹溪心法·口齿》篇曰: “口疮服凉药不愈者, 因中焦土虚, 且不能食, 相火冲上无制”。《素问·生气通天论》: “高粱之变, 足生大丁。”清·薛雪在《医经原旨》中指出: “足, 多也, 能也, 厚味太过, 蓄为内热, 其变多生大疔。”清代《医宗金鉴》曰: “夫疔疮者, 乃火毒也。”均指出过食厚味, 可阻碍气机升降,

肠胃湿热,蕴久成内火,火邪上攻,溢于肌表,甚至发生疔疮等疾病^[22]。《诸病源候论·口舌候》记载:“足太阴脾经也,脾气通于口,脏腑热甚,热乘脾气冲于口舌,故口舌生疮也”。《寿世保元·口舌》曰:“口疮者,脾气凝滞加风热而然也”。指出脾胃气机失畅与口疮发生的关系。以上分别阐述了上焦实火熏灼、中焦郁而化火、下焦阴火上炎、皆为本病之病机,须辨证求因,辨证论治。另有,《景岳全书》云:“口疮连年不愈者,此虚火也”。《外科正宗》曰:“口破者,有虚火、实火之分,色淡色红之别。虚火者,色淡而斑细点,甚者陷露龟纹,脉虚不渴,此因思烦太甚,多醒少睡,虚火动而发之”。皆提出虚火和实火,皆会发生口腔溃疡。中医理论认为脾开窍于口,舌为心之苗,肾脉连咽系舌本,两颊属胃肠,因而口腔溃疡的发病与脏腑病变密切相关。其局部病变在口腔,病位主要在心脾两脏。现代医家更进一步的完善对口腔溃疡的中医病因病机的认识,提出口腔溃疡的病变虽在口腔,但病本在心、脾、肾三脏,治疗应先了解“火”的病因病位病性,四诊合参再行辨证论治^[9]。

目前建立口腔溃疡模型方法主要有免疫诱导法、电灼烧法、机械方法、细菌感染诱导法、放射法、化学灼烧法。本研究选用化学灼烧法中30%冰醋酸灼烧法建立口腔溃疡上火模型,此模型制作方法简便易行,造模成功时间快,不会引起其他继发反应,且豚鼠造模后的症状与临床接近。本实验动物模型选用豚鼠,因为豚鼠口腔与人类相近,口腔黏膜壁薄利于造模,且对于刺激极其敏感便于观察,同时豚鼠生性温顺易成活。本实验采用自制白及涂擦剂敷于豚鼠口腔溃疡处的方法来观察自制白及涂擦剂对于减轻甚至消除口腔溃疡引起的疼痛的影响,并达到口腔溃疡愈合的目的^[23]。口腔溃疡面积大小的变化和口腔溃疡黏膜局部充血水肿程度的变化可直观反映溃疡情况,其组织病理学检查可反映口腔溃疡局部炎症反应细胞浸润程度和口腔溃疡愈合情况。

白及来源于兰科植物白及的干燥块茎,苦、甘、涩、微寒,归肺、胃、肝经。《本经》谓其“主痈肿恶疮败疽,伤阴死肌,胃中邪气,贼风,鬼击,痱缓不收。”《本草纲目》谓其“能入肺止血,生肌治疮。”2010年版《中华人民共和国药典》记载其功能为收敛止血,消肿生肌,外用可止血敛疮。白蔹来源于葡萄科植物白蔹的干燥块茎,苦、辛、微寒,归心、胃经。始载于《本经》,主痈肿疽疮,散结气,止痛。2010年版

《中华人民共和国药典》记载其功能为清热解毒,散结止痛,生肌敛疮^[24]。丝瓜络为葫芦科丝瓜的成熟果实的纤维束,甘、平,归肺、胃、肝经。始载于《本草再新》:“通经络,和血脉,化痰顺气”^[25]。现代研究表明丝瓜络浓煎剂具有镇静,镇痛,抗炎作用。白及、白蔹、丝瓜络三药合用走外表能敛疮生肌,入血内能消炎止痛,故本实验采用三药涂擦剂治疗口腔溃疡。西药选用盐酸金霉素眼膏,主要用于敏感金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌、肺炎链球菌等革兰阳性菌及流感嗜血杆菌等敏感革兰阴性菌所致感染的治疗,且眼膏生产无菌要求极为严格,在试验过程中保证口腔溃疡无其他致病菌的污染。故选用盐酸金霉素眼膏作为西药组,治疗效果佳,具有可比性,能与自制白及涂擦剂中药组形成对照。

本实验研究结果提示,与空白对照组比较,对照组和中药、西药观察组豚鼠口腔溃疡上火模型造模成功,且口腔溃疡面积大小近似,溃疡水肿充血程度一致,豚鼠造模耐受可,未出现其他不适症状。与对照组比较,自制白及涂擦剂和西药金霉素均可显著减小豚鼠口腔溃疡面积,明显减轻口腔溃疡水肿充血程度,还能加快口腔溃疡的愈合速度。与西药金霉素比较,自制白及涂擦剂对口腔溃疡愈合速度虽然不及其快,但使用自制白及涂擦剂治疗口腔溃疡的豚鼠胃口未见明显影响,而西药金霉素涂用组豚鼠胃口下降,体重有所减轻。从侧面反映,误食吞服自制白及涂擦剂对胃肠功能无影响,从而证明自制白及涂擦剂对口腔溃疡愈合的有效性和安全性。

因此,通过本次试验证实自制白及涂擦剂治疗口腔溃疡,可促进口腔溃疡愈合,减轻口腔溃疡的充血水肿程度,能使口腔溃疡消散而愈。本实验为白及、白蔹、丝瓜络三药合用的收疮外用功能提供了实验依据,为临床口腔溃疡提供了一种简易有效且安全经济的治疗方法。

参考文献

- [1] 汤佩佩,白明,郭晓芳,等.艾叶水煎液外用对豚鼠口腔溃疡模型的影响[J].中华中医药杂志,2012,27(5):1286-1289.
- [2] Ujević A, Lugović-Mihic L, Situm M, et al. Aphthous ulcers as a multifactorial problem[J]. Acta Clin Croat, 2013, 52(2): 213-221.
- [3] 牛兴东,高原,肖成.从火辨治复发性口腔溃疡80例临床观察[J].内蒙古中医药,2013,32(31):29-30.
- [4] 张宝文,李萌梅,苑迅.复发性口腔溃疡病因病机及临床治疗研究进展[J].大连大学学报,2016,37(6):71-75.
- [5] 潘红艳.中医、西医及中西医结合治疗复发性口腔溃疡临床对比研究[J].现代中西医结合杂志,2015(3):312-313.
- [6] Li CL, Huang HL, Wang WC, et al. Efficacy and safety of topical

- herbal medicine treatment on recurrent aphthous stomatitis: a systemic review[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2015 (10) : 107-115.
- [7] 张玉华. 口腔溃疡治疗方法研究进展[J]. *中国民康医学*, 2012, 24(10) : 1240-1241.
- [8] 杨秀丽, 薛长松, 范红梅. 复方口腔溃疡膏治疗口腔粘膜溃疡的疗效观察[J]. *中医药信息*, 2002, 19(4) : 48.
- [9] 王德玉. 徐氏三白汤临床运用举隅[J]. *浙江中医杂志*, 2006, 41(1) : 42-43.
- [10] Lee K, Lee B, Lee MH. Effect of Ampelopsis Radix on wound healing in scalded rats [J]. *BMC complementary and alternative medicine*, 2015, 15(1) : 213.
- [11] 高梦珊, 刘帅, 王爱武, 等. 口溃宁颗粒治疗 50 例复发性口腔溃疡疗效观察[J]. *上海口腔医学*, 2016, 25(5) : 579-582.
- [12] 刘峰, 焦亚男. 白芨在口腔溃疡治疗中的应用[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(8) : 96-97.
- [13] 刘言振, 林鲁霞, 刘峰, 等. 双层复方白芨口腔贴膜的制备与临床应用[J]. *中医临床研究*, 2014, 6(10) : 17-18.
- [14] Lee YC, Wang TH, Chen SY, et al. Management of viral oral ulcers in children using Chinese herbal medicine: A report of two cases [J]. *Complementary Therapies in Medicine*, 2017(32) : 61.
- [15] 汤佩佩, 郭晓芳, 白明, 等. 白芨外用对疮疡模型的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(3) : 702-705.
- [16] 杨花, 高昂, 赵兵, 等. 丝瓜络药学研究概况[J]. *安徽农业科学*, 2011, 39(34) : 20990-20991.
- [17] 梁婵婵. 丝瓜络红花汤熏洗治疗关节肿痛[J]. *中国民间疗法*, 2016, 24(7) : 55.
- [18] 李金生, 张茜, 张涛, 等. 中药络石藤的研究进展[J]. *河北中医药学报*, 2016, 31(2) : 55-58.
- [19] 吕卓, 梁韬. 中药合剂治疗豚鼠口腔溃疡的效果[J]. *广西医学*, 2016, 38(4) : 461-463.
- [20] Jin Y, Lin X, Song L, et al. The Effect of Pudilan Anti-Inflammatory Oral Liquid on the Treatment of Mild Recurrent Aphthous Ulcers [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017(2017) : 6250892.
- [21] 谢志军, 王伟杰. 上火病因病机初探[J]. *浙江中医药大学学报*, 2013, 37(3) : 226-228.
- [22] 李思敏, 包洁, 梅丽君, 等. 论“上火”与饮食[J]. *黑龙江中医药*, 2015, 44(2) : 6-7.
- [23] 彭玉梅. 口腔溃疡动物实验模型的建立[J]. *北京口腔医学*, 2008, 16(2) : 85-86.
- [24] 林玲, 魏巍, 吴疆. 白芨的化学成分和药理作用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2012, 35(5) : 391-392.
- [25] 杨花, 高昂, 赵兵, 等. 丝瓜络药学研究概况[J]. *安徽农业科学*, 2011, 39(34) : 20990-20991.

(2017-11-03 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 2901 页)

- [7] 周佳, 吴德鸿, 韦双双, 等. 基于 GC-MS 对中医实热“上火”血清代谢特征的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4) : 1789-1792.
- [8] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009.
- [9] Wang YS, Cao R, Jin H, et al. Altered protein expression in serum from endometrial hyperplasia and carcinoma patients [J]. *J Hematol Oncol*, 2011, 4(1) : 15.
- [10] Jin GZ, Li Y, Cong WM, et al. iTRAQ-2DLC-ESI-MS/MS based identification of a new set of immunohistochemical biomarkers for classification of dysplastic nodules and small hepatocellular carcinoma [J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(8) : 3418-3428.
- [11] Kang SH, Kim YR, Hong SH. Synergic effects of the ApoC3 and ApoA4 polymorphisms on the risk of hypertension [J]. *Genes & Genom*, 2017(39) : 1-10.
- [12] Wu JJ, Rowan CG, Bechuk JD, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) therapy and changes in C-reactive protein (CRP), blood pressure, and alanine aminotransferase (ALT) among patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or rheumatoid arthritis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72(5) : 917-919.
- [13] Batinić-Haberle I, Tovmasyan A, Roberts ER, et al. SOD therapeutics: latest insights into their structure-activity relationships and impact on the cellular redox-based signaling pathways [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(15) : 2372-2415.
- [14] Jiang W, Tang L, Zeng J, et al. Adeno-associated virus mediated SOD gene therapy protects the retinal ganglion cells from chronic intraocular pressure elevation induced injury via attenuating oxidative stress and improving mitochondrial dysfunction in a rat model [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2) : 799-810.
- [15] Doddigarla Z, Parwez I, Ahmad J. Correlation of serum chromium, zinc, magnesium and SOD levels with HbA1c in type 2 diabetes: A cross sectional analysis [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 10(1 Suppl 1) : S126-S129.
- [16] Wei LF, Zhang HM, Wang SS, et al. Changes of MDA and SOD in brain tissue after secondary brain injury with seawater immersion in rats [J]. *Turk Neurosurg*, 2016, 26(3) : 384-388.
- [17] 张海燕, 张森, 吕顺武, 等. 凝血与补体级联反应信号通路对艾滋病湿热内蕴证发病的影响[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(6) : 694-698.
- [18] Rodriguez-Leal GA, Morn S, Corona-Cedillo R, et al. Portal vein thrombosis with protein C-S deficiency in a non-cirrhotic patient [J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(7) : 532-537.
- [19] Agirbasli M, Eren M, Yasar S, et al. Functionally stable plasminogen activator inhibitor-1 in a family with cardiovascular disease and vitiligo [J]. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2014, 38(1) : 50-56.
- [20] Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Watts GF, et al. Impact of fibrates therapy on plasma plasminogen activator inhibitor-1: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Atherosclerosis* 2015, 240(1) : 284-296.

(2017-11-03 收稿 责任编辑: 张文婷)