

半夏泻心汤治疗复发性口腔溃疡的 Meta 分析及分子机制探讨*

韩春雯¹, 张丽娜¹, 汪梅姣², 张 祎², 高 燕², 李海昌², 谢志军²

(1. 漳州卫生职业学院, 福建 漳州 363000; 2. 浙江中医药大学基础医学院, 浙江 杭州 310053)

摘要: **目的** 系统评价以半夏泻心汤为基础方治疗复发性口腔溃疡(recurrent oral ulcer, ROU)的有效性及其复发率。运用网络药理学方法初步研究半夏泻心汤治疗 ROU 的作用机制。**方法** 检索中国知网、万方数据库、中国中医药数据库、维普资讯中文期刊服务平台、PubMed 数据库, 纳入相关的临床对照研究, 检索时间期限为建库至 2021 年 12 月 30 日, 根据纳入和排除标准确定最终纳入文献, 对纳入文献进行方法学质量评价, 运用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。运用 TCMSP 数据库获取半夏泻心汤有效成分及预测药物作用靶点, 运用 GeneCards 和 OMIM 数据库获取 ROU 疾病基因, 使用 R 软件获得交集靶点, 使用 Cytoscape 3.9.0 软件绘制疾病-中药-靶点网络图。运用 STRING 在线工具和 Cytoscape 3.9.0 软件构建处理蛋白互作 PPI 网络, 使用 Cytoscape 3.9.0 软件的 ClueGo 插件进行 GO 富集及 KEGG 通路分析。**结果** 最终纳入 13 篇文献, Meta 分析结果显示以半夏泻心汤为基础方治疗 ROU 总有效率[OR=6.62, 95%CI(4.40, 9.96), P<0.000 01]优于对照组; 3 个月复发率[OR=0.25, 95%CI(0.10, 0.63), P=0.003]、6 个月复发率[OR=0.27, 95%CI(0.13, 0.59), P=0.000 9]均小于对照组, 差异均具有统计学意义。半夏泻心汤与 ROU 的交集靶点共 201 个, GO 富集分析显示功能涉及细胞凋亡过程、细胞内信号转导、蛋白质磷酸化、细胞迁移、程序性细胞死亡等, KEGG 分析显示其与癌症通路、感染相关通路、AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路等有关。**结论** 相对于对照组, 以半夏泻心汤为基础方治疗 ROU 疗效更好, 复发率更低。半夏泻心汤治疗 ROU 是多靶点、多通路的复杂过程, 其机制研究还需更多的实验数据支撑。

关键词: 半夏泻心汤; 复发性口腔溃疡; Meta 分析; 网络药理学

中图分类号: R276.8

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2022)02-0075-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2022.02.018

Meta-Analysis and Molecular Mechanism of Banxiaxiexin Decoction in the Treatment of Recurrent Oral Ulcer

HAN Chunwen¹, ZHANG Lina¹, WANG Meijiao², ZHANG Yi², GAO Yan², LI Haichang², XIE Zhijun²

(1. Zhangzhou Health Vocational College, Zhangzhou 363000, China;

2. School of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: **Objective** To evaluate the effectiveness and recurrence rate of Banxiaxiexin decoction in the treatment of recurrent oral ulcer (ROU). The mechanism of Banxiaxiexin decoction on ROU was studied by network pharmacology methods. **Methods** According to the retrieval rules of CNKI, Wan-Fang Data, TCMDB, VIP and PubMed databases, the corresponding search terms were formulated to retrieve the relevant literature, screened the literature consistent with the standards, and then Review Manager5.3 statistical software was used for Meta-analysis of the selected literature. TCMSP database was used to obtain the effective components of Banxiaxiexin decoction and predict drug targets. GeneCards and OMIM database were used to obtain ROU disease genes. R software was used to obtain intersection targets. Cytoscape 3.9.0 software was used to draw the disease-Traditional Chinese Medicine-target network diagram. The protein interaction

收稿日期: 2022-02-26

* 基金项目: 福建省卫生计生青年科研课题(2018-2-46);福建省中青年教师教育科研项目(JZ180851);浙江省中医药科技计划重点研究项目(2020ZZ006)

第一作者简介: 韩春雯(1983-),女,博士,讲师,研究方向:风湿免疫病。E-mail: 99916256@qq.com

network was constructed by using STRING online tool and Cytoscape 3.9.0 software, and GO enrichment and KEGG pathway analysis were performed by using ClueGo plug-in of Cytoscape 3.9.0 software. **Results** Thirteen literature were included, and the results of Meta-analysis showed that the total effective rate of Banxiaxiexin decoction in the treatment of ROU [$OR = 6.62$, 95% CI (4.40, 9.96), $P < 0.000\ 01$], which was significantly better than the control group. Recurrence rate in three months [$OR = 0.25$, 95% CI (0.10, 0.63), $P = 0.003$], recurrence rate in six months [$OR = 0.27$, 95% CI (0.13, 0.59), $P = 0.000\ 9$] was markedly lower than that of the control group. There were 201 overlapping genes between the target of Banxiaxiexin decoction and ROU, whose functions involved apoptosis, intracellular signal transduction, protein phosphorylation, cell migration, programmed cell death in GO analysis. These overlapping genes were related to cancer pathway, infection-related pathway, AGE-RAGE signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway, TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway in KEGG analysis. **Conclusion** Compared with the control group, the treatment of ROU based on Banxiaxiexin decoction has better efficacy and lower recurrence rate. Banxiaxiexin decoction treatment for ROU is a multi-target, multi-pathway complex process, and its mechanism needs more experimental data support.

KEY WORDS: Banxiaxiexin decoction; ROU; Meta-analysis; network pharmacology

复发性口腔溃疡(recurrent oral ulceration, ROU)是一种常见的、复发性疾病,表现为单个或多发性、圆形至卵圆形边缘清晰的红斑晕圈^[1],属于中医“口疮”、“口糜”和“口疡”等范畴。《黄帝内经》首次提出“口疮”、“口糜”的病名。复发性口腔溃疡的特点是易复发,易迁延。历代研究认为该病与心脾相关,多属虚实夹杂,寒热交错之证。半夏泻心汤方首见于《伤寒论》,其组方为:半夏半升(洗),黄芩、干姜、人参、炙甘草各三两,黄连一两,大枣十二枚。此方药物组成特点是寒温药并用,辛开苦降,攻补兼施,属于中医和解之剂。本为治疗寒热错杂痞证的方剂,因其辛开苦降以顺升降,寒温并用以和阴阳,补泻兼施以调虚实的特性,所治病证几乎包括了所有的消化系统疾病,不仅可以解除胃肠道不适,又可以治疗寒热错杂、虚实并见的口腔溃疡。

本研究以半夏泻心汤为基础方治疗 ROU 的临床对照实验文献进行系统评价与 Meta 分析,筛选并整理研究数据及结果,对纳入文献进行系统评价与 Meta 分析,并运用网络药理学方法对此方治疗复发性口腔溃疡的生物学机制进行初步探讨。

1 资料与方法

1.1 系统评价与 Meta 分析方法

1.1.1 文献纳入及排除标准 纳入标准:以半夏泻心汤为基础方治疗 ROU 的临床对照试验,有明确的诊断标准;纳入任何年龄、性别、病程、干预时机和疗程的文献。干预方法:治疗组以半夏泻心汤为基础方治疗,对照组以常规西药或中成药治疗。结局指标:临床总有效率、口腔溃疡复发情况。排除标准:本文排除综述类文献、动物实验类文献、会议文章等。

1.1.2 检索策略 检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wan-Fang Data)、中国中医药数据库(TCMDB)、维普资讯中文期刊服务平台(VIP)、PubMed 数据库,中文检索词包括:半夏泻心汤、复发性口腔溃疡、复发性口疮,英文检索词包括 Banxiaxiexintang、Banxiexiexin decotion、BXXXXT、recurrent oral ulcer、ROU。检索时限为建库至 2021 年 12 月 30 日。

1.1.3 文献筛选及数据提取 由两名研究人员独立根据中英文检索词分别检索,并根据纳入标准和排除标准筛选出符合条件的相关文献。阅读全文后提取作者姓名、文章发表的年份、样本量、病例相关的信息、治疗组和对照组分别采取的治疗措施、结局指标等相关信息。

1.1.4 文献质量的评价 参考 Cochrane 评价条目^[2],评价的主要内容包括:随机分配方法、是否采用分配隐藏、是否使用盲法、结局指标是否具有完整性、有无选择性结局报告等相关内容。

1.1.5 统计方法 采用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。使用 I^2 指数评价研究的异质性, $I^2 > 50\%$,提示纳入文献异质性较高。二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)为试验效应指标,合并统计量检验采用可信区间法(95% CI)表示。

1.2 网络药理学研究方法

1.2.1 半夏泻心汤化合物与靶标的获取 使用中药系统药理学数据库和分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, <https://old.tcmisp-e.com/tcmisp.php>)分别查找半夏、黄连、黄芩、干姜、人参、甘草、大枣,获取相应的化合物。以口服利用度(oral bio-

availability, OB) ≥ 30%, 类药性 (drug likeness, DL) ≥ 0.18 为条件进行化合物的筛选, 并运用 TC MSP 查找筛选化合物对应的靶标信息, 并获取靶标对应的基因 Symbol。ROU 疾病基因获取: 以“recurrent oral ulcer”为关键词从 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 和 OMIM 数据库 (<https://omim.org/>) 获取 ROU 疾病的基因。

1.2.2 机制分析 用 R 软件获取半夏泻心汤与 ROU 疾病交集基因。运用 Cytoscape 软件来绘制“疾病-中药-交集靶标(基因)”的网络图。将所得到的交集基因输入 STRING (<http://string-db.org>) 数据分析平台并进行 PPI 分析, 数据分析模式设定为“Multiple proteins”, 物种为“Homo sapiens”。对数据进行预读后并将置信度设置为 ≥ 0.90, 同时隐藏孤立蛋白, 导出 TVS 文件。最后使用 Cytoscape 3.9.0 软件进一步绘制 PPI 图, 并获得核心蛋白。使用 Cytoscape 3.9.0 软件中的 ClueGo 插件进行 GO 富集及 KEGG 通路分析, 选取前 10 个结果进行绘图可视化。

2 结果

2.1 系统评价与 Meta 分析研究结果

2.1.1 文献检索结果 通过检索获得 245 篇文献。阅读文题和摘要及相关全文后, 剔除与主题不符的文献 221 篇; 初步获得文献 24 篇, 仔细阅读全文并剔除重复文献 11 篇, 最终纳入 Meta 分析的文献共 13 篇。检索流程及结果见图 1。

2.1.2 纳入文献的基本特征 共纳入 13 个研究, 共 1 165 例患者, 其中治疗组 642 例, 对照组 523 例, 其中有 13 篇文献报告了临床总有效率^[3-15], 3 篇文献报告了 3 个月复发情况^[5, 12, 15], 3 篇文献报告了 6 个月复

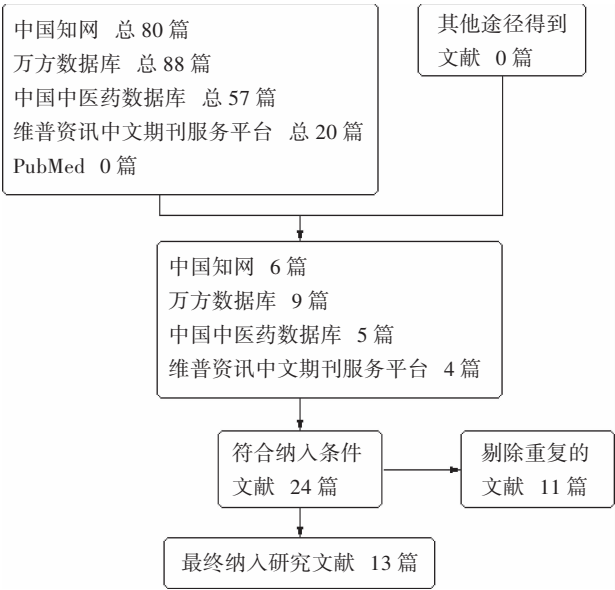


图 1 文献检索流程及结果

发情况^[5, 13, 15]。纳入研究的基本特征见表 1。

2.1.3 纳入文献质量评价 纳入的 13 个研究, 其中 9 篇^[4-8, 11-14]提及“随机”字样但未提及具体随机方法, 1 篇对照、双盲、随机实验^[10], 1 篇“抽签法”^[15], 1 篇“按不同治疗方法分组”^[9], 1 篇未说明分组方法^[3]。所有纳入的文献结局资料都完整, 无选择性结局报告。所纳入的研究无法判断是否有其他偏倚来源。具体文献质量评价结果见图 2。

2.1.4 结局指标分析 总有效率比较: 纳入的 13 个研究均有总有效率这一结局指标, 运用 Meta 分析比较治疗组与对照组之间总有效率, 结果显示总有效率 $OR=6.62, 95\%CI(4.40, 9.96), P<0.000\ 01$, 表明以半夏泻心汤为基础方治疗 ROU 总有效率优于对照组。结果见图 3。

齐伟平 2009	顾磊 2014	陈锦团 2009	陈捷 2016	陆轶韵 2021	秦昌强 2013	王要武 2021	温添生 2021	李新一 2008	孙静 2020	蔡朝霞 2002	周鹏 2003	何明清 2013
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
									+			
									+			
									+			
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+		+	+	+	+		+	

图 2 纳入文献质量评价图

表 1 纳入研究的基本特征

作者	年份	样本 量/例	年龄 /岁	男性 比例/%	病程 /年	药物干预	对照组干预	疗程
娄朝暄 ^[3]	2002	159	19~58	61.11	1~20	半夏泻心汤加减	左旋咪唑片,复合维生素 B 片,口腔局部华素片含化	30 d
周 鹰 ^[4]	2003	123	3~76	43.75	1~40	半夏泻心汤加味	维生素 B ₂ 片,维生素 C 片,外涂锡类散	7 d
李新一 ^[5]	2008	66	18~69	48.48	无	半夏泻心汤化裁	口炎清颗粒	5 d
陈锦团 ^[6]	2009	108	18~69	48.15	无	半夏泻心汤加减	维生素 B 片,维生素 C,西瓜霜外用	5 d
齐伟平 ^[7]	2009	64	18~65	无	无	半夏泻心汤加减,漱口水制剂含漱	维生素 B ₂ 片,漱口水制剂含漱	10 d
何明清 ^[8]	2013	111	25~77	65.77	4~62	半夏泻心汤加减	维生素 B ₂ 片,华素片	无
秦昌娟 ^[9]	2013	116	48~55	无	无	半夏泻心汤,重症期合用漱口水	甲硝唑,复合维生素 B,配合氯己定漱口	7 d
顾 磊 ^[10]	2014	90	30~74	66.67	无	半夏泻心汤联合漱口水	维生素 B ₂ 片	15 d
陈 捷 ^[11]	2016	60	25~74	23.33	>1	针灸,半夏泻心汤加减	复合维生素 B 片,维生素 E,左旋咪唑片	30 d,停 1 周,开始第 2 疗程;共 3 个疗程
孙 静 ^[12]	2020	65	18~60	66.15	2.19±1.09	加味半夏泻心汤	含服康复新液	14 d
陆聆韵 ^[13]	2021	80	24~56	53.75	1~3	在对照组的基础上,口服玉屏风散联合半夏泻心汤加减	维生素 B ₂ 片,维生素 C 片,康复新液	28 d
温添生 ^[14]	2021	48	5~68	56.25	0.5~21	升麻桂枝合半夏泻心汤加减	复合维生素 B,黄连上清片,锡类局部外用	21 d
王要武 ^[15]	2021	81	33~69	55.56	1~20	半夏泻心汤加减,复合维生素 B 片	复合维生素 B 片	15 d

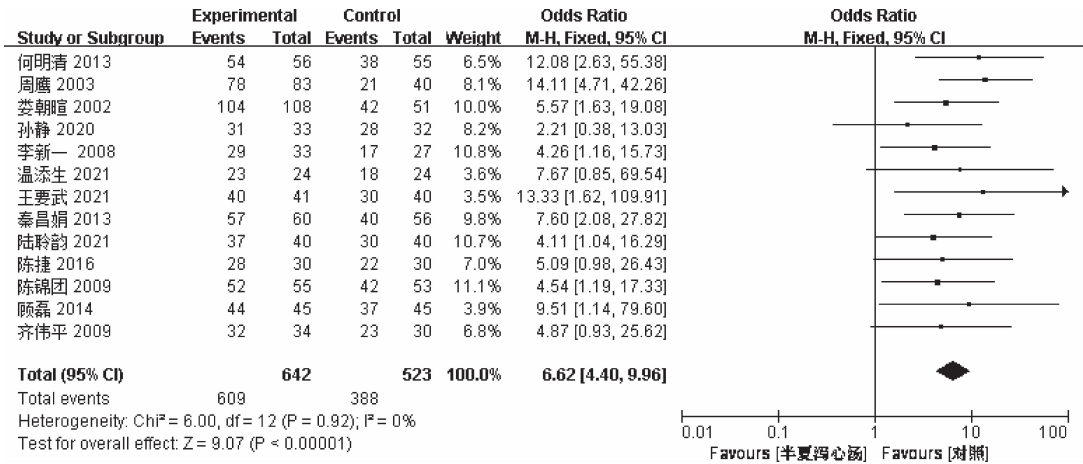


图 3 总有效率比较森林图

复发率比较:运用 Meta 分析比较治疗组和对照组之间的复发率,结果显示复发率 $OR=0.26, 95\%CI (0.15, 0.47), P<0.000\ 01$ 。亚组分析显示,3 个月复发率 $OR=0.25, 95\%CI(0.10, 0.63), P=0.003$;6 个月

复发率 $OR=0.27, 95\%CI (0.13, 0.59), P=0.000\ 9$ 。结果表明以半夏泻心汤为基础方治疗 ROU 3 个月、6 个月复发率都小于对照组。结果见图 4。

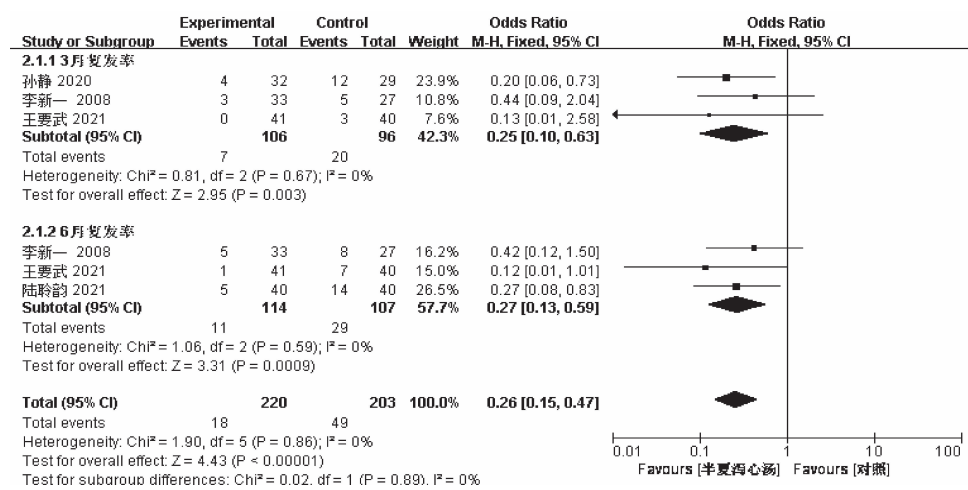


图 4 复发率比较森林图

发表偏倚：对半夏泻心汤为基础方治疗 ROU 患者的总有效率进行偏倚分析。结果显示,临床总有效率的漏斗图显示不完全对称性,考虑存在一定的发表偏倚。见图 5。

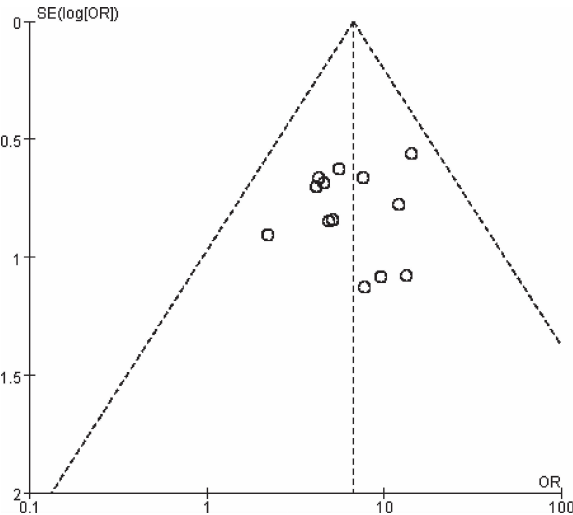


图 5 临床总有效率漏斗图

2.2 网络药理学研究结果

2.2.1 半夏泻心汤与疾病交集靶点筛选 以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为筛选条件, 获得各个中药靶点。从 GeneCards 数据库共获得 ROU 疾病基因 3 948 种, OMIM 数据库获得 ROU 疾病基因 32 种, 除去重复总 3 757 种。各中药靶点组合去重后得到半夏泻心汤靶点, 与 ROU 疾病靶点取交集, 共得到 201 个重叠靶点, 见图 6。用 Cytoscape 3.9.0 软件构建疾病-中药-交集靶点(基因)PPI 网络图, 见图 7。

2.2.2 PPI 蛋白互作网络构建 将所得到的交集基因输入 STRING 数据分析平台, 并进行蛋白互作分析, 再运用 Cytoscape 3.9.0 软件绘制 PPI 图, 见图 8。

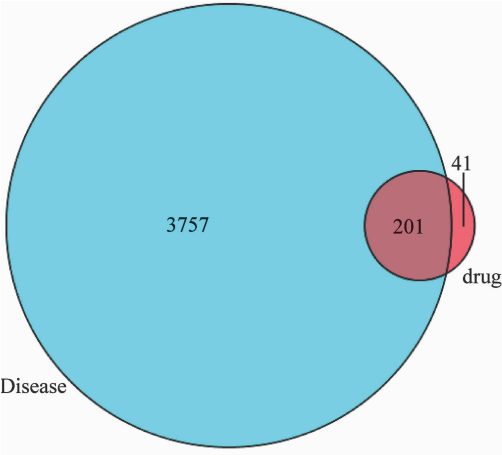


图 6 “疾病基因-中药靶标基因”韦恩图

网络图中的节点代表着每个蛋白, 边代表连接的 2 个蛋白具有相互作用的关系, 按照度值(degree)、度中心性(degree centrality)的多少, 得到互作关系排名在前 5 的蛋白, 分别是 JUN、STAT3、MAPK3、AKT1、RELA。

2.2.3 GO 富集分析结果 对 201 个中药靶-疾病交集基因进行 GO 分析, 通过 GO 富集分析后获得符合筛选标准的条目共有 631 条, 其中分子功能(molecular function, MF)有 10 条、生物过程(biological process, BP)有 610 条、细胞组分(cellular component, CC)有 11 条, 按照所富集的基因数进行排序, 并取基因数排列在前 10 的基因功能进行可视化, 可见图中条形的高度代表着相应条目所富集的基因数量, 见图 9。GO 结果显示, 半夏泻心汤对凋亡过程、细胞内信号转导、蛋白质磷酸化、细胞迁移、程序性细胞死亡等生物过程, 核激素受体结合、类固醇激素受体结合、脂肪酸结合蛋白、雄激素受体结合、CXCR 趋化因子受体结合等分子功能均有广泛调节作用。

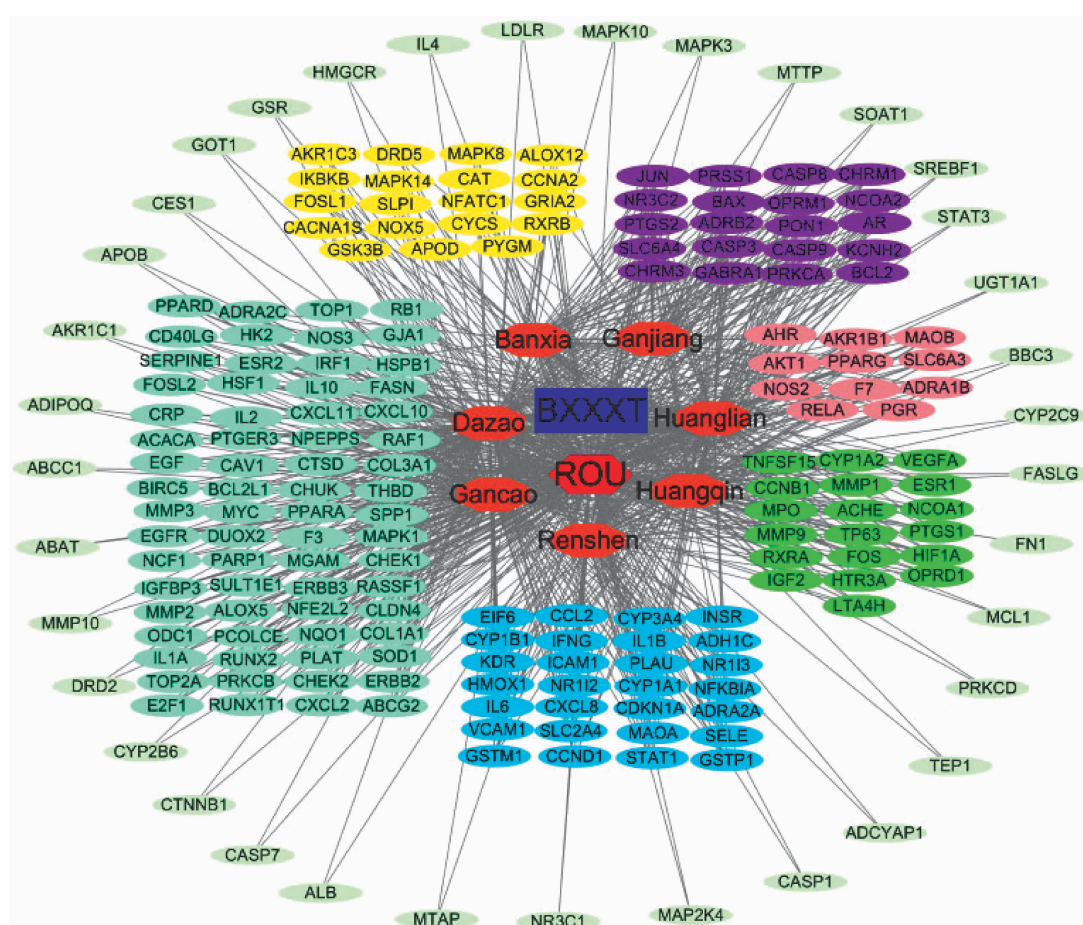


图 7 疾病-中药交集靶点(基因)网络图

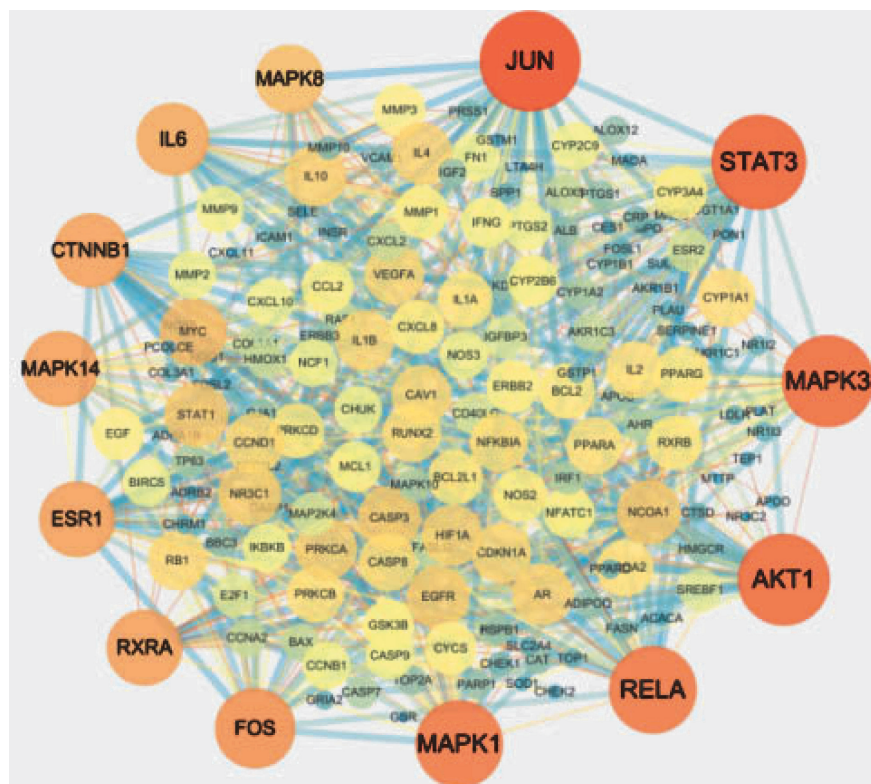


图 8 PPI 网络图

2.2.4 KEGG 富集结果 对 201 个中药标靶-疾病交集基因进行 KEGG 分析, 筛选后共获得相关信号通路 158 个, 并按照所富集的基因数进行降序排列, 取基因数排列在前 10 的进行可视化, 见图 10。KEGG 分析结果表明, 半夏泻心汤治疗 ROU 涉及的信号通路主要有癌症通路、感染相关通路、AGE-RAGE 信号

通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路等。

3 讨论

中医古籍中没有复发性口腔溃疡的记载, 根据其临床特征, 多归属于中医学“口疮”、“口疳”范畴。根据中医脾主运化, 开窍于口的理论, 过食辛辣肥厚之品、

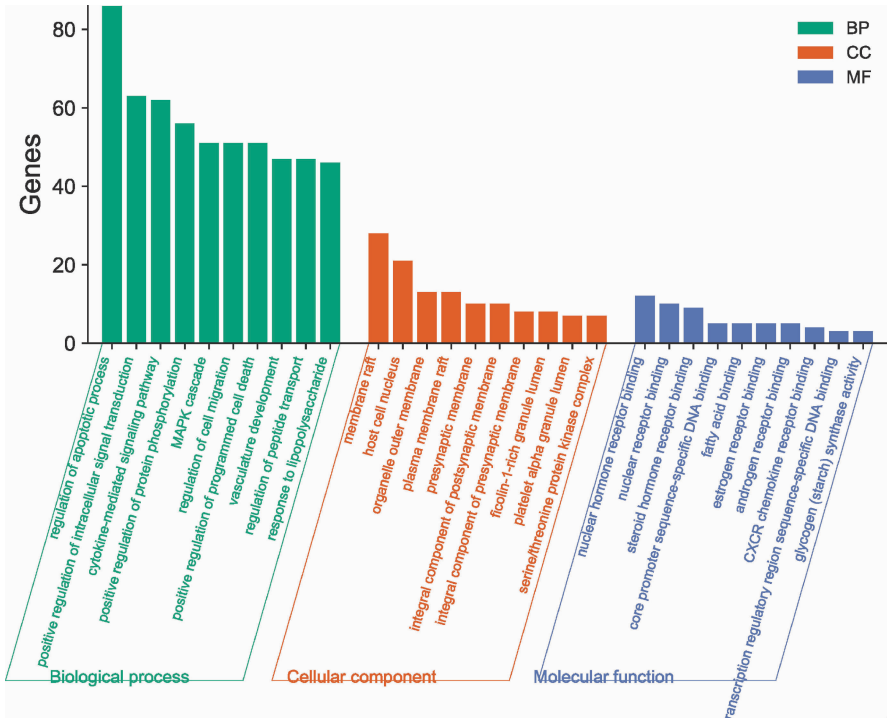


图 9 GO 富集分析结果

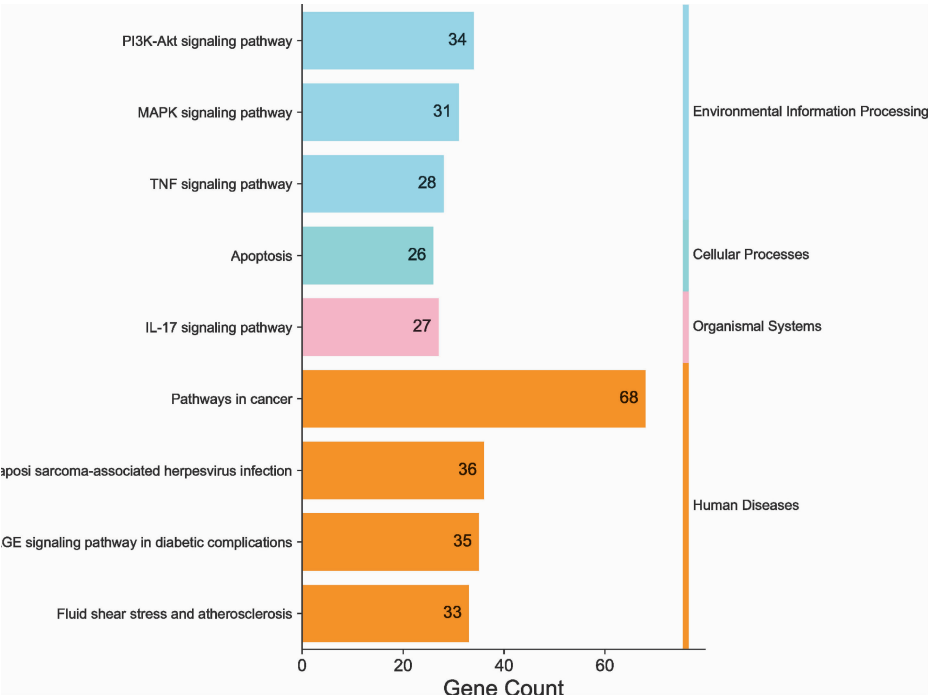


图 10 KEGG 通路富集结果

或劳倦内伤、或久病伤脾,均可导致脾阳受损,脾虚湿困,虚实夹杂,水湿内停,上渍口舌,发生口疮;湿浊蕴久化热,或夹心肝之火,致中焦寒热错杂,湿热上蒸,灼伤口舌,终成溃疡^[16]。

ROU 是最常见的口腔黏膜溃疡类疾病,一般表现为反复发作的溃疡,具有“红、黄、凹、痛”等特征,即在溃疡的表面覆盖有黄色的假膜、周围可见红晕带、中央呈现凹陷、并伴有明显的疼痛感。发作周期长短不一,可分为发作期、愈合期、间歇期,且具有不治自愈的自限性。ROU 在任何年龄、性别都可罹患,不同程度地影响患者的生存质量。现代医学对 ROU 的研究颇多,但发病机制至今仍未明确,可能是多因素作用的结果,如免疫系统、遗传、内分泌、心理因素等。西医临床上,主要通过局部运用糖皮质激素结合维生素 B 进行治疗,但治疗效果欠佳^[17]。

《伤寒论》中半夏泻心汤是治疗寒热错杂的经典方剂,方中以辛苦性温之半夏、辛热之干姜开结散寒,黄芩性味苦寒、黄连清热燥湿,并佐以性味甘温的人参、甘草、大枣以益气补虚。在临床实践中,运用半夏泻心汤加减治疗寒热错杂型 ROU,效果明显。

本研究发现以半夏泻心汤为基础方治疗 ROU 具有效率高、复发率低的特点。为了研究其治疗 ROU 的作用机制,我们运用网络药理学对半夏泻心汤作用的靶基因和 ROU 疾病的基因进行 GO 和 KEGG 信号通路分析,GO 分析结果表明,半夏泻心汤对细胞凋亡过程、细胞内信号转导、蛋白质磷酸化、细胞迁移、程序性细胞死亡等生物过程,以及核激素受体结合、类固醇激素受体结合、脂肪酸结合蛋白、雄激素受体结合、CXCR 趋化因子受体结合等分子功能均有广泛的调节作用。

KEGG 分析结果显示,半夏泻心汤治疗 ROU 涉及的信号通路主要有癌症通路、感染相关通路、AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路等。基于网络药理学分析研究结果,可进一步开展多靶点、多通路的药理学验证,为深入阐明半夏泻心汤的作用机制提供新思路。

但是本次研究仍有一定的局限性:Meta 分析中纳入文献质量不高,文献只提及随机实验,而未提及随机实验的具体方法,只有一篇文献使用盲法,所有文献均未进行分配隐藏;纳入的各个研究之间的用药及疗程等方面存在一定差异,这可能是导致偏倚发生的原因。网络药理学为研究中医药的复杂作用机制开

辟了一条客观的道路,但是其存在着有效化合物及作用靶点数量有限、数据库存在偏倚等局限,且相关作用机制的研究还需更多的实验数据支撑。

参考文献:

- [1] ALLI B Y, ERINOSO O A, OLAWUYI A B. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: A systematic review[J]. J Oral Pathol Med, 2019, 48(5): 358-364.
- [2] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [3] 娄朝暄, 王艳丽, 司云丽. 半夏泻心汤治疗复发性口疮 108 例[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(16): 1517.
- [4] 周鹰, 姚杰. 半夏泻心汤治疗复发性口腔溃疡 83 例[J]. 中医杂志, 2003, 44(3): 209-210.
- [5] 李新一, 岳沛芬. 半夏泻心汤化裁治疗复发性轻型口疮 33 例[J]. 北京中医药, 2008, 27(10): 800-801.
- [6] 陈锦团, 孙恒岩, 洪青. 寒热并用法治复发性口腔溃疡 55 例[J]. 中医研究, 2009, 22(5): 19-20.
- [7] 齐伟平, 马伟欢, 李雯, 等. 半夏泻心汤联合漱口水治疗复发性口腔溃疡 34 例[J]. 山西中医学院学报, 2009, 10(1): 37, 40.
- [8] 何明清. 半夏泻心汤加减治疗复发性口腔溃疡 56 例[J]. 中医临床研究, 2013, 5(6): 71-72.
- [9] 秦昌娟, 刘光金, 李立芳. 围绝经期女性复发性口腔溃疡的中医治疗[J]. 中国保健营养, 2013, (6): 3345.
- [10] 顾磊. 半夏泻心汤联合漱口水治疗复发性口腔溃疡 45 例[J]. 现代妇女, 2014, (8): 314.
- [11] 陈捷, 张力, 谷宇新, 等. 针药合用治疗脾虚型复发性口腔溃疡的临床疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(3): 541-543.
- [12] 孙静. 加味半夏泻心汤治疗复发性口腔溃疡脾胃伏火证的临床观察[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2020.
- [13] 陆聆韵, 沈小珩. 玉屏风散联合半夏泻心汤加减治疗虚实夹杂型复发性口腔溃疡的临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(3): 540-544.
- [14] 温添生, 许辅德. 升麻桂枝合半夏泻心汤治疗复发性口腔溃疡疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(4): 537-538.
- [15] 王要武. 半夏泻心汤加减治疗反复口腔溃疡的研究[J]. 健康必读, 2021(9): 223-224.
- [16] 吴洁, 沈成飞, 杨培丽. 中西医结合治疗复发性口腔溃疡 136 例临床观察[J]. 云南中医学院学报, 2002(2): 38-43.
- [17] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 64-69.