

中药白及在口腔疾病中的研究与应用

王湘滔 张爱娟 王万春 王芳萍 徐颖婕 孟洋

青岛大学附属青岛市口腔医院, 青岛 266001

通信作者: 孟洋, Email: mengyang603@163.com

【摘要】 白及作为我国传统的中药材, 分布广泛、价廉易得。随着中医药的蓬勃发展, 白及在临床医学上的应用也更为深入, 包括抗菌、抗肿瘤、治疗消化道溃疡、胃黏膜病变和体内外出血等。本文对白及的药理特性、化学成分做一总结, 同时分析各成分在治疗中的机制和通路, 着重归纳整理了白及在口腔疾病领域的应用, 包括口腔黏膜类疾病、龋病、髓腔内屏障材料和牙周组织工程支架材料等, 证明了白及无论是单味用药还是配伍用药, 都能依靠其自身特性发挥重要功效, 为进一步推广白及在口腔疾病治疗中的研究应用提供参考。

【关键词】 白及; 口腔疾病; 口腔溃疡; 龋病; 髓腔穿孔; 牙周组织工程

基金项目: 青岛市医疗卫生重点学科建设项目(2022-2024); 青岛市口腔疾病临床医学研究中心(22-3-7-lczz-7-nsh); 青岛市医药卫生科研指导项目(2022-WJZD158)

引用著录格式: 王湘滔, 张爱娟, 王万春, 等. 中药白及在口腔疾病中的研究与应用[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2023, 17(5):371-375.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.05.009

Research and application of common bletilla rubber in oral diseases

Wang Xiangtao, Zhang Aijuan, Wang Wanchun, Wang Fangping, Xu Yingjie, Meng Yang

Qingdao Stomatological Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao 266001, China

Corresponding author: Meng Yang, Email: mengyang603@163.com

【Abstract】 As a traditional Chinese medicinal material, common bletilla rubber is widely distributed, cheap and easy to obtain. With the development of traditional Chinese medicine, common bletilla rubber is widely used in the treatment of bacterial infection, tumor, digestive tract ulcer, gastric mucosal lesions, external blood and so on. In this article, the pharmacological properties and chemical components of common bletilla rubber were summarized, and the mechanisms and pathways of each ingredient of common bletilla rubber were also analyzed. The application of common bletilla rubber in the field of oral diseases, including oral mucosal diseases, caries,

intramedullary barrier materials and periodontal tissue engineering scaffold materials were summarized. It was proved that common bletilla rubber could play an important role in the fields above, no matter which form it was in. This article may provide reference for the further promotion of common bletilla rubber in the treatment of oral diseases.

【Key words】 Common bletilla rubber; Mouth diseases; Oral ulcer; Dental caries; Dental cavity perforation; Periodontal tissue engineering

Fund programs: Qingdao Key Health Discipline Development Fund (2022-2024); Qingdao Clinical Research Center for Oral Diseases (22-3-7-lczz-7-nsh); Qingdao Medical and Health Research Guidance Project (2022-WJZD158)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.05.009

据调查研究, 90%以上的人会在其一生中受到口腔疾病影响^[1], 口腔癌症已经成为全球第八大癌症, 龋病和牙周病也成为儿童和成年人多发性牙齿缺损和牙列缺失的主要原因^[2], 口腔疾病俨然成为世界性的流行病和主要的公共卫生问题。然而, 口腔健康往往被忽视, 人们的口腔保健意识依然没有提高。不断有研究证明, 口腔疾病与全身性疾病密切相关, 口腔病变的表现往往是全身系统性或难治性疾病的第一表征。因此, 提高对口腔疾病的预防意识和采取相应的干预措施势在必行。近年来, 将中药应用于口腔领域逐渐成为新兴的治疗手段, 黄芪、金银花和五味子等中药材都已经开始被应用于口腔疾病的治疗。

白及, 又称连及草、甘根和冻疮药, 是兰科植物白及 [*Bletilla striata* (Thunb.) Reichb.f.] 的干燥块茎, 形状似大蒜, 口感清脆微苦。白及具有源远流长的用药历史, 始载于汉代的《神农本草经》, 之后至清代共 29 部古书籍均有记载。《中国药典》和中药饮片炮制规范中记录了白及的用法和主治功效: 其性苦、甘、涩、微寒, 归肺、肝、胃^[3-4]。现代药理学研究表明白及具有止血、促进伤口愈合、抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗氧化和抗溃疡等多种作用^[5-7]。本文将基于现有对中药白及的认识和研究, 概述其在口腔疾病方面的应用, 为白及在不同口腔疾病防治方面的后续开发和利用提供参考。

一、白及的化学成分

日本学者 YAMAKI 最先对白及开展了系统的化学成分研究, 并从中提取到了大量菲类衍生物, 随后我国学者也陆

续将中药白及进行分离,得到不同的化学成分。最近几年,相关文献报道白及的化学成分,主要集中在联苳类、二氢菲类、联菲类和其他化合物四大方面^[8]。

1. 联苳类化合物:联苳类化合物是具有1,2-二苳乙烷母核或其聚合物的天然产物的总称,通常是植物中菲类化合物的合成前体。联苳类化合物是白及块茎的有效成分,共2个母核^[9-10]。

已有研究表明,部分联苳类化合物如5,12-二羟基-3-甲氧基-6-羧基联苳和3,12-二羟基-5-甲氧基联苳有较强的自由基清除能力,能够抑制COX-1和COX-2和有害氧化代谢产物的产生,起到保护神经、治疗认知功能障碍的作用。3,3',4,4'-四甲氧基联苳对人癌细胞KB、KB/VCR、K562和K562/A02具有一定的抗癌活性,同时对肿瘤细胞的多重耐药性具有逆转作用^[11]。因此,考虑联苳化合物可能为白及用于抗口腔癌治疗的主要活性成分之一。

2. 二氢菲类化合物:二氢菲类化合物是白及块茎中分离得到最多的成分,共有9种化合物。该类化合物芳环上的取代基主要有甲氧基、羟基和对羟苳基,它们也是白及中的主要活性成分^[12]。其中,对羟苳基能够增强对革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌、变异链球菌)的抗菌作用,还有增强常见病原菌(金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌和白假丝酵母菌)对抗生素的敏感性,具有逆转耐药性的作用。因此,二氢菲类可能在白及治疗龋病(抑制变异链球菌)的过程中起主要作用^[13]。此外,通过基因本体(gene ontology, GO)富集与京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路分析可知,白及内的二氢菲类化合物共有72个治疗头颈颌面部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell cancer, HNSCC)的潜在靶点,其中关键的基因包括CCNB1、CCNA2、CCNE1、AURKA、CHEK1和CDK1等^[14],可通过下调细胞周期蛋白B1的表达并阻断G₂M期细胞周期来诱导癌细胞凋亡。

3. 联菲类化合物:已报道的联菲类化合物有白及联菲A、B、C^[15]和白及联菲醇A、B、C^[16]。

4. 其他化合物:除了上述几大类化合物外,有报道表明在白及的化学成分中还有一系列简单菲类衍生物、双菲氧醚衍生物、苳类、糖苷类及白及多糖,白及多糖主要成分为甘露聚糖,其可以促进溃疡创面的愈合,即通过下调Caspase-8基因及蛋白表达,降低免疫抑制因子IL-2R的表达,升高血清中IL-4的含量,提高组织对炎症的防御功能,促进黏膜组织的修复^[17]。表1归纳并总结了白及中各项化学成分的主要药理作用,以及其所针对的口腔疾病的临床应用。

二、白及在口腔疾病中的研究与应用

1. 口腔黏膜病:口腔黏膜病是累及口腔黏膜及周围软组织的一类常见疾病的总称,其类型多样、种类众多且病因复杂^[18]。常见的有复发性溃疡、口腔白斑症、天疱疮和扁平苔藓等。复发性口腔溃疡又称复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)或者复发性阿弗他口炎(recurrent aphthous stomatitis, RAS),其发病率在10%~25%,是最为常见的口腔黏膜疾病^[19]。

早在20世纪80年代初,我国学者吴中慧^[20]将白及制备成粉剂作为口腔黏膜病的外擦药,临床应用于60例病例(男性24例、女性36例),治疗复发性口疮50例、慢性唇炎9例和过敏性口炎1例,最终治疗结果为痊愈10例、显效49例、无效1例。研究表明,白及对口腔溃疡有着特殊疗效,不仅能够止血,还可以促进创伤愈合,且无不良反应。有研究陆续通过配伍用药的方法将白及制备成药用的口腔贴膜,通过对26例口腔溃疡病患者的临床疗效观察,其总有效率为93%^[21],并通过口腔黏膜黏附的新型给药方式,制备成复方蒲公英口腔黏附片,临床疗效显著^[22]。有学者指出,白及多糖是黏膜黏附剂的理想生物材料,或许成为治疗口腔溃疡的新选择^[23]。除此之外,白及还可以通过中药颗粒组成白及护膜膏的方式应用于急性放射性口炎的治疗,有效率差异有统计学意义($P < 0.05$),证明了白及护膜膏具有较强的治疗放射黏膜损伤的作用,减轻放射性损伤程度,保证放疗计划顺利进行,经济实惠值得临床推广^[24]。也有学者利用白及收敛生肌的药理作用,将其制备成含漱液治疗96例头颈部放疗患者,经过6周观察,口腔溃疡和口干症程度明显减轻,患者舒适度增加^[25]。2021年,王玉蓉等^[26]通过研究包载姜黄素的白及多糖电解质复合膜发现,复合膜能够有效降低大鼠血清及组织中TNF- α 、IL-6和IL-1 β 的含量($P < 0.05$),加快修复大鼠口腔溃疡的愈合。

综上所述,白及治疗口腔溃疡已经得到临床应用与效果证实,并有学者指出它对口腔黏膜的保护作用机制与组织细胞中炎症介质的释放、血管内皮生长因子的表达上调息息相关^[27]。但是,在保护和修复口腔黏膜过程中,不同疾病类型、不同的疾病发展阶段、不同的病理生理,具体药理机制还需要进一步关注和研究。另外,鉴于白及成分多样,针对于不同机体、不同病情、不同制剂等也需要具体疾病具体分析^[28]。中药白及不论作为单味药物还是配伍用药的原料,因富含淀粉和黏液质,能够形成一层致密的保护膜,可以显著促进口腔溃疡创面愈合,缩短愈合时间,消炎生肌,这种经济有效、操作方便且极易获取的中药治疗方式是否能够作为治疗口腔

表1 白及中主要化学成分的口腔临床应用

化学成分	药理作用	针对口腔疾病的临床应用
联苳类化合物	具有自由基清除能力,抗菌抗炎	口腔溃疡、牙周组织再生
二氢菲类化合物	抗炎抗氧化作用,抑菌(变异链球菌)作用,抗癌活性,抑制肿瘤细胞	龋病、口腔癌
联菲类化合物	抗病毒作用,抗肿瘤作用	口腔癌
白及多糖	止血作用,促进伤口愈合,黏附性,溶胀性	口腔溃疡、义齿粘附剂、髓腔穿孔屏障材料

黏膜疾病提供新思路,还有待进一步挖掘。

2. 龋病:龋病作为全球最高发的疾病之一,已成为社会公共卫生的沉重负担。龋病是由微生物、宿主、环境和时间等多因素共同作用导致的,牙体硬组织发生的慢性、进行性破坏的一种疾病。细菌黏附牙面形成生物膜并产酸、耐酸是其致龋的主要原因,其中变异链球菌(*Streptococcus mutans*)是目前公认的主要致龋菌之一。变异链球菌通过蔗糖非依赖途径和蔗糖依赖途径黏附牙面获得性膜形成生物膜;通过转运和代谢碳水化合物,在糖酵解过程中产酸,使局部微环境pH值降低,导致牙面脱矿进而产生龋病^[29]。白及曾被证明具有抗菌、抗真菌的作用。0.1 mg/mL浓度的白及提取液对枯草杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌 ATCC1057 及发癣菌均有抑制作用^[30]。

陈玉等^[31]通过实验证明白及水煎剂对变异链球菌有抑制作用,最低抑菌浓度为125 mg/mL。且随着白及浓度的增加,抑菌效果也更强。白及水煎剂的浓度在15.62 mg/mL时开始呈现抑制变异链球菌产酸的能力;药物浓度在15.62 mg/mL时能明显抑制变异链球菌的黏附,抑制率为27%;但是其具体的抑制机制尚未明确,有学者推测白及胶作为一种黏性的多糖,可以封闭唾液获得性膜表面的受体,或是其对变异链球菌自身的黏结素产生抑制从而抑制细菌的黏附^[32]。

3. 髓腔穿孔屏障材料:髓腔穿孔是指髓室或根管与牙周组织之间的非生理性通道^[33]。未封闭的髓室底穿孔会造成牙槽骨吸收、肉芽组织形成和窦道经久不愈等严重组织病变,患牙可以出现长期咬合不适,是根管治疗失败的主要原因之一^[34]。内屏障技术的出现解决了这一问题,即通过在穿孔和牙周组织间使用封闭性好且能引导组织再生的内屏障材料,上方用树脂等修复材料修补穿孔便可隔绝来自牙髓、牙周的感染。

理想的封闭材料应具备引导骨及牙骨质再生的能力,并且由于穿孔为无底洞,屏障材料还应能承受一定压力防止超填和渗漏。王文亮等^[35]通过使用以五倍子和白及为主要原料制成的复方制剂作为内屏障材料,观察其对修复材料封闭性能的影响和防止超填的作用,结果表明用复方五倍子作屏障能明显降低修复材料的渗漏值,银汞合金渗漏百分比从98.75%下降至36.8%,下降了62%;流动树脂从50.68%下降至3.48%,下降了47.2%。该材料无毒性,无免疫原性,生物相容性良好,其中白及作为主要成分之一,依靠机械栓塞的机制止血,还具有抑菌抗炎、消肿生肌的作用。此外,由于五倍子极易溶解于水,白及粉在复方制剂中还起到赋形和缓释的作用,作为五倍子的载体,这样五倍子可以持续的抑菌,保证了该制剂作为内屏障材料的持久稳定性^[36]。

4. 牙周组织再生工程:牙周炎作为导致成年人牙齿缺失的主要病因,其主要特征就是牙周附着的丧失,以及牙周围支持骨的丧失。治疗目标是恢复牙周软硬组织的形态,牙周骨组织工程学应运而生,广义的牙周组织工程是通过种子细胞和细胞因子与生物支架材料相结合,植入体内实现再生。作为载体的支架材料应具有生物安全性和引导细胞组织定

向再生,即骨诱导和骨引导的作用^[37]。

陈怡德等^[38]研发由纳米珍珠层粉、羟丙基壳聚糖和醛化白及多糖组成的三维复合支架材料用于牙周骨组织再生。并建立下颌骨缺损的动物模型,在2、4、6和8周不同时间点观察,实验组成骨面积均大于对照组,第8周实验组在组织切片上表现为新生组织发育较成熟,其与周围牙槽骨无明显界限,缺损内骨小梁聚集成块,排列较整齐。根面附有成牙骨质细胞,可见新生类牙骨质,牙周膜纤维排列整齐,一端埋入牙骨质,一端埋入牙槽骨,说明该材料具有骨诱导和骨引导的作用。其中的白及多糖可以促进红细胞聚集,缩短凝血酶原时间,促进成纤维细胞和血管内皮细胞的增生,增加伤口附近的巨噬细胞分泌从而加速伤口的愈合速度,同时具备抗炎抗氧化的特性^[39]。另外,白及作为天然抗菌剂,无刺激无毒性的同时还具有良好的抗感染和抑菌的功效。

5. 义齿黏附剂:义齿黏附剂的出现解决了全口义齿修复的固位力和稳定性不足的问题,将其涂布于义齿组织面内,可在义齿基托与承托区黏膜之间产生黏附力,从而暂时性提高义齿的固位与稳定^[40]。义齿黏附剂应具备无毒无刺激性,耐久性较好,黏附力较高,操作简易的特点。王晓影等^[41]制备以白及为主要成分的中药义齿黏附剂,发现该黏附剂和protefix义齿黏附剂在未浸泡唾液时的粘接抗张强度值之间差异无统计学意义。在唾液中浸泡5h后,因材料的吸水膨胀,形成比唾液更加黏稠的中介,将义齿基托组织面与黏膜之间多余的空气和唾液排挤出来,在大气压力的作用下,两种黏附剂的粘接抗张强度都达到最大值,但中药义齿黏附剂的峰值为 (5.49 ± 0.14) N/mm²;高于对照组protefix义齿黏附剂 (4.51 ± 0.14) N/mm²。伴随着浸泡时间的延长,唾液的稀释作用使粘接性能逐渐下降,两组义齿黏附剂在浸泡唾液第12h的粘接抗张强度值的差异有统计学意义($P < 0.05$),中药义齿黏附剂为 (0.76 ± 0.02) N/mm²,高于protefix组 (0.60 ± 0.02) N/mm²。结果显示,无论是黏附强度还是黏附时间,中药组都表现出更为优越的性能。这是因为,白及中大量的粘胶质保证了其具有较高的粘接强度,有利于义齿的固位与稳定。而白及的抑菌抗炎成分,有效减少了口腔溃疡和义齿性口炎的发生率,缓解患者佩戴义齿的不适感。

6. 抗肿瘤:口腔癌是指发生在口腔内的恶性肿瘤,属于头颈部恶性程度最高,危害性最大的肿瘤。全球疾病负担(Global Burden of Disease Study, GBD)研究结果显示,最近几十年,我国口腔癌无论是发病率还是死亡率,都呈现出明显的上升趋势,口腔癌患者会承受很大的痛苦,术后不论对面容还是日常起居都会产生很大的影响,降低生存质量。

白及中所含的多种有效成分均有抗肿瘤作用。Niu等^[42]研究发现,白及中的有效化学成分菲醌类化合物能够诱导肿瘤细胞产生大量活性氧自由基,从而减缓癌细胞周期、导致癌细胞凋亡,最终抑制肿瘤的生长。白及与抗肿瘤药物合用时,可以辅助提高抗肿瘤药效。口腔癌大部分为鳞状上皮细胞癌,白及内的二氢菲类化合物共有72个治疗HNSCC的潜在靶点。有研究对白及治疗HNSCC的关键基因进行了富

集分析,结果表明这些靶基因主要与蛋白质自磷酸化、化学突触传递的调节、腺体发育、细胞周期、酶活性、细胞衰老、氨基酸代谢、p53信号通路和IL-17信号通路等相关密切^[43]。此外,白及中提取的白及多糖能刺激荷瘤小鼠脾脏中CD4⁺T细胞的扩增,从而起到显著的肿瘤异种移植物的生长抑制作用^[44]。同时,白及多糖能靶向地向肿瘤部位递送药物,增强抗肿瘤效果。

7. 其他:有文献记载,应用白及冰片糊剂治疗干槽症的患者,一般很快即能止痛,约4h后即可见新生岛状肉芽组织,约3d拔牙窝表面充满新生的牙龈黏膜^[45]。白及还被研究应用于牙膏当中,受试者统一接受龈上洁治术后以3个月为周期使用中药白及牙膏,结果证实该牙膏可有效地减少牙菌斑,减轻牙龈炎症,对牙龈出血问题疗效尤其显著^[46-47]。含白及的牙膏还可以有效的封闭牙本质小管,从而起到抗牙本质敏感的效果。

三、总结与展望

白及作为我国传统的中药材,它分布广泛、价廉易得,随着中医药的蓬勃发展,白及在临床上的应用也更为深入。目前已证明,其具有抗菌、抗肿瘤、止血造血、促进消化道黏膜损伤的修复、改善心肌坏死和改善认知功能障碍的临床功效^[48];同时,也因白及黏附性较高,被用作医用伤口组织辅料的原材料,药用价值也得以体现。本文对白及的有效成分、药理作用作一总结的同时,着重归纳整理了白及在口腔医疗领域的应用,包括口腔黏膜类疾病、龋病、髓腔内屏障材料和牙周组织工程支架材料等。但白及在治疗这些疾病过程中的相关机制大多尚未明确,一些研究也还仅限于体外或动物实验,未来还需要对其治疗主导的相关成分和药理作用作进一步的分析和探究。此外,白及的止血抗菌作用已被多个研究者证实,同时具备抗炎抗氧化的特性,能促进成纤维细胞和血管内皮细胞的增生,增加伤口附近的巨噬细胞分泌加速伤口的愈合速度^[28],以及白及多糖带来的良好黏附性。这些都是口腔种植骨增量术中采用的骨膜材料所必备的特质。因此,该方向可以作为未来白及应用于口腔治疗领域的新风向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, et al. Oral diseases: A global public health challenge[J]. Lancet, 2019, 394(10194): 249-260. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8.

[2] Jin LJ, Lamster IB, Greenspan JS, et al. Global burden of oral diseases: Emerging concepts, management and interplay with systemic health[J]. Oral Dis, 2016, 22(7): 609-619. DOI: 10.1111/odi.12428.

[3] 葛婷婷, 闵清, 白育庭. 白及的药理作用与临床应用研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2022, 6(36): 535-538. DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2022.06.0535.

[4] 赵丹, 周涛, 罗朝磊, 等. 经典名方中白及的本草考证[J/OL].

中国实验方剂学杂志: 1-12[2023-05-15]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20230766>.

[5] 刘金梅, 安兰兰, 刘刚, 等. 白及化学成分和药理作用研究进展与质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 28-37. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.06.006.

[6] 罗玲丽, 匡勇斌, 喻浙, 等. 白及多糖提取工艺及抑菌活性检测[J]. 吉首大学学报(自然科学版), 2022, 43(5): 37-42+63. DOI: 10.13438/j.cnki.jdzk.2022.05.006.

[7] 潘爽, 潘杰, 杨榕镁, 等. 白及胶药理作用及其提取工艺研究进展[J]. 中南农业科技, 2022, 43(2): 147-150. DOI: 10.3969/j.issn.1007-273X.2022.02.043.

[8] 中国医学科学院药物研究所. 中草药现代研究(第一卷)[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995.

[9] 韩广轩, 王立新, 杨志, 等. 中药白及的化学成分研究(I)[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(4): 443-445. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2002.04.030.

[10] 韩广轩, 王立新, 顾正兵, 等. 中药白及中一新的联苯化合物[J]. 药学学报, 2002, 37(3): 194-195. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2002.03.009.

[11] Cioffi G, Montoro P, De Ugaz OL, et al. Antioxidant bibenzyl derivatives from *Notholaena nivea* Desv[J]. Molecules, 2011, 16(3): 2527-2541. DOI: 10.3390/molecules16032527.

[12] 任华忠, 何毓敏, 杨丽. 白及化学成分其药理活性研究进展[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(2): 134-140.

[13] 李华, 彭音, 陈芳, 等. 白及二氢菲类化合物对临床常见病原菌作用的研究[J]. 安徽医药, 2020, 24(4): 800-804+852. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.04.041.

[14] Zhang YB, Wang HJ, Raza A, et al. Preparation and evaluation of chitosan/polyvinylpyrrolidone/zein composite hemostatic sponges[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 205: 110-117. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.02.013.

[15] Wang YH. Traditional uses and pharmacologically active constituents of *Dendrobium* plants for dermatological disorders: A review[J]. Nat Prod Bioprospect, 2021, 11(5): 465-487. DOI: 10.1007/s13659-021-00305-0.

[16] Li B, Tomoko K, Keiko I. Blestrianol A, B and C, biphenanthrenes from *Bleilla striata* [J]. Phytochemistry, 1991, 30(8): 2733-2735. DOI: 10.1016/0031-9422(91)85133-K.

[17] 巩子汉, 虎峻瑞, 段永强, 等. 白及多糖对胃溃疡模型大鼠血清IL-2R、IL-4及胃组织Caspase-8水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(10): 35-39. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2019.10.009.

[18] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.

[19] 张志愿. 口腔科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 73-75.

[20] 吴中慧. 白及粉外搽治疗口腔黏膜病的初步观察(附60例报告)[J]. 湖南中医学院学报, 1986(4): 25.

[21] 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.

[22] 龚小川, 罗鹏, 李征, 等. 白及的黏膜保护作用研究进展[J]. 中

- 国处方药, 2023, 21(4): 174-176. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2023.04.051.
- [23] Liao Z, Zeng R, Hu L, et al. Polysaccharides from tubers of *Bletilla striata*: Physicochemical characterization, formulation of buccoadhesive wafers and preliminary study on treating oral ulcer [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 122: 1035-1045. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.050.
- [24] 王洪真, 王洪芬, 郑德茹. 白芨护膜膏治疗放射性口腔炎临床观察[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(14): 3334-3335. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2008.14.049.
- [25] 杜海峰, 关娜, 张学红. 参及汤治疗放疗后口腔溃疡的临床观察[J]. 河北医学, 2017, 23(4): 686-689.
- [26] 王玉蓉, 巨佳, 王济, 等. 包载姜黄素的羧甲基化白芨及多糖壳聚糖聚电解质复合膜对大鼠口腔溃疡的治疗作用研究[J]. 中南药学, 2021, 19(8): 1532-1536. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.08.004.
- [27] 许东敏, 杜娟娟, 杨莹. 白芨在创面修复中的作用机制研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2023, 29(1): 125-129. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2023.01.025.
- [28] 张连杰, 袁晓菲, 孙庆. 白芨在创面修复中的作用机制研究[J]. 中医学报, 2023, 38(1): 71-76. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2023.01.014.
- [29] 陈冬茹, 林焕彩. 变异链球菌致龋机制研究新进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(2): 208-213. DOI: 10.12182/20220360508.
- [30] Morita H, Koyama K, Sugimoto Y, et al. Antimitotic activity and reversal of breast cancer resistance protein - mediated drug resistance by stilbenoids from *Bletilla striata* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15(4): 1051-1054. DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.12.026.
- [31] 陈玉, 张晓芳, 朱剑东. 中药白芨抑制变形链球菌的实验研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2007, 17(8): 452-454.
- [32] 陈玉, 张晓芳, 朱剑东. 中药白芨对变链菌产酸和黏附影响的实验研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2008, 18(7): 390-392.
- [33] Asgary S, Verma P, Nosrat A. Periodontal healing following non-surgical repair of an old perforation with pocket formation and oral communication [J]. Restor Dent Endod, 2018, 43(2): e17. DOI: 10.5395/rde.2018.43.e17.
- [34] Fuss Z, Trope M. Root perforations: Classification and treatment choices based on prognostic factors [J]. Endod Dent Traumatol, 1996, 12(6): 255-264. DOI: 10.1111/j.1600-9657.1996.tb00524.x.
- [35] 王文亮, 唐荣银, 张莹. 复方五倍子作为髓室底穿孔屏障材料的微渗漏研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2008, 18(6): 308-311.
- [36] 王文亮. 复方五倍子用作髓室底穿孔内屏障材料的实验研究[D]. 第四军医大学, 2008.
- [37] Liao F, Chen Y, Li Z, et al. A novel bioactive three-dimensional beta-tricalcium phosphate/chitosan scaffold for periodontal tissue engineering [J]. J Mater Sci Mater Med, 2010, 21(2): 489-496. DOI: 10.1007/s10856-009-3931-x.
- [38] 陈怡德, 刘学蔚, 侯绪浩, 等. 醛化白芨及多糖/羟丙基壳聚糖/纳米珍珠层粉复合材料促下颌骨缺损修复的动物实验研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(6): 7-11+30.
- [39] 孙仁山, 陈晓红, 程天民, 等. 白芨对大鼠创面愈合几个要素的影响[J]. 中国临床康复, 2003, 7(29): 3927-3929.
- [40] Nishi Y, Nomura T, Murakami M, et al. Effect of denture adhesives on oral moisture: A multicenter randomized controlled trial [J]. J Prosthodont Res, 2020, 64(3): 281-288. DOI: 10.1016/j.jpor.2019.08.004.
- [41] 王晓影, 杜永涛, 张聪, 等. 自制中药义齿粘附剂的粘接性能[J]. 口腔医学研究, 2015, 31(2): 144-146. DOI: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2015.02.014.
- [42] Niu JF, Wang SP, Wang BL, et al. Structure and anti-tumor activity of a polysaccharide from *Bletilla ochracea* Schltr [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 154: 1548-1555. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.039.
- [43] 葛娟娟, 周权, 王浩, 等. 基于网络药理学和体外实验验证白芨对头颈鳞状细胞癌的抑制作用及机制[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2023, 37(1): 39-45. DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2023.01.0039.
- [44] Sun A, Liu J, Pang S, et al. Two novel phenanthraquinones with anti-cancer activity isolated from *Bletilla striata* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(9): 2375-2379. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.01.076.
- [45] 谷松年. 白芨冰片糊剂治疗100例干槽症[J]. 天津医药, 1983(4): 219.
- [46] 陈强, 陈武. 含白芨、冰片的中药牙膏对牙菌斑和牙龈炎症的影响[J]. 口腔医学, 2013, 33(11): 761-764. DOI: 10.13591/j.cnki.kqyx.2013.11.002.
- [47] 向绍雯, 江千舟. 含白芨、甘草酸二钾和羟基磷灰石的抗牙本质敏感牙膏及其各组分对牙本质小管封闭率的影响研究[C]//中华口腔医学会牙体牙髓病学专业委员会. 2014年第九次全国牙体牙髓病学学术会议论文汇编, 2014: 228-229.
- [48] 林福林, 杨昌云, 杨薇薇, 等. 中药白芨的现代研究概况[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(7): 571-573. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2013.07.012.

(收稿日期: 2023-05-15)

(本文编辑: 王嫚)