

中图分类号: R781.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)16-0129-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.16.032



多维元素片(21)辅助治疗复发性口腔溃疡研究进展

杨善岩, 刘丽云, 冯锋将

(杭州民生健康药业股份有限公司, 浙江 杭州 311100)

摘要:目的 为多维元素片(21)辅助治疗复发性口腔溃疡(ROU)提供参考。方法 归纳多维元素片(21)的配方特点及其辅助治疗ROU的机理,并比较含多维元素片(21)的不同疗法(二联疗法、三联疗法、微生态疗法)辅助治疗ROU的临床疗效。结果 多维元素片(21)为维生素及微量元素类非处方药,含有的维生素C、B族维生素、锌、铁、硒、镁、赖氨酸等营养素可促进胶原蛋白合成,加速机体新陈代谢,保护皮脂腺及黏膜组织,具有增强机体免疫力、促进溃疡面愈合的作用。在ROU的二联、三联及微生态疗法中,多维元素片(21)常作为营养素补充剂被联合使用,并能提高患者的临床总有效率。结论 多维元素片(21)可作为ROU的辅助治疗药物。

关键词: 多维元素片(21);复发性口腔溃疡;维生素;微量元素;辅助治疗

Research Progress of Vitamins with Minerals Tablets (21) in the Adjuvant Treatment of Recurrent Oral Ulcer

YANG Shanyan, LIU Liyun, FENG Fengjiang

(Hangzhou Minsheng Healthcare Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou, Zhejiang, China 311100)

Abstract: Objective To provide a reference for Vitamins with Minerals Tablets (21) in the adjuvant treatment of recurrent oral ulcer (ROU). **Methods** The formulation characteristics of Vitamins with Minerals Tablets (21) and their mechanism in the adjuvant treatment of ROU were summarized. The clinical efficacy of different therapies (dual therapy, triple therapy and microecological therapy) of Vitamins with Minerals Tablets (21) in the adjuvant treatment of ROU was compared. **Results** Vitamins with Minerals Tablets (21) are the over-the-counter drugs of vitamins and trace elements, containing vitamin C, vitamin B, zinc, iron, selenium, magnesium, lysine and other nutrients. They can promote the synthesis of collagen and the metabolism of the body,

第一作者: 杨善岩, 男, 硕士研究生, 中级制药工程师, 研究方向为药品和功能食品研发, (电子信箱)ysy152031@163.com。

解,同时联用硝酸酯类药物和(或)钙离子拮抗剂抗痉挛治疗后,预后良好;Ⅱ型和Ⅲ型患者在抗过敏、抗冠脉痉挛的同时,还要联合抗栓、抗凝甚至介入治疗才能缓解病情^[6-8]。

此外,对比剂引起过敏反应的危险因素尚未完全阐明,文献中常提到的危险因素包括:对比剂的多次使用、使用低渗对比剂、急性或慢性肾功能不全、糖尿病、过敏体质,既往药物、对比剂过敏史,女性,以及使用血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、质子泵抑制剂等^[9]。该患者存在糖尿病、过敏体质2个危险因素,发生Kounis综合征概率较普通患者高。

综上所述,虽然对比剂不良反应发生率低,但可能产生非常严重的后果。这就要求医务人员必须重视、警惕和熟悉对比剂相关不良反应的预防和处理流程。当使用碘对比剂时出现过敏反应伴急性心肌缺血改变,需快速识别,同时考虑Kounis综合征的可能;应根据具体情况给予及时、积极、规范、综合的处理,避免给患者造成永久或重大的伤害。

参考文献

[1] ALBLAIHED L, HUIS IN'T VELD MA. Allergic Acute Coronary Syndrome - Kounis Syndrome [J]. Emerg Med Clin North Am, 2022, 40(1): 69-78.

[2] KOUNIS NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management [J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(10): 1545-1559.

[3] LONG B, GOTTLIEB M. Kounis syndrome: Emergency medicine considerations [J]. Am J Emerg Med, 2022, 56: 265.

[4] RAJHA E, DIDI A, DAKIK H, et al. Acute ST Elevation Myocardial Infarction Due to Allergic Reaction, Kounis Syndrome [J]. Am J Emerg Med, 2020, 38(2): 409.

[5] LOPEZ PR, PEIRIS AN. Kounis syndrome [J]. South Med J, 2010, 103(11): 1148-1155.

[6] FASSIO F, ALMERIGOGNA F. Kounis syndrome (allergic acute coronary syndrome): different views in allergologic and cardiology literature [J]. Intern Emerg Med, 2012, 7(6): 489-495.

[7] KOUNIS NG. Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome [J]. Clin Ther, 2013, 35(5): 563-571.

[8] ENGHETA M, URBANCZYK J, FIDONE E, et al. Kounis syndrome presenting as ST elevation acute myocardial infarction [J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2021, 34(4): 500-502.

[9] BOYD B, ZAMORA CA, CASTILLO M. Managing Adverse Reactions to Contrast Agents [J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2017, 25(4): 737-742.

(收稿日期: 2023-02-07; 修回日期: 2023-03-15)

protect the sebaceous gland and mucosal tissue, improve the immunity of the body and promote the healing of ulcer surfaces. Vitamins with Minerals Tablets (21) are often used as nutrient supplements combined with other drugs in the dual, triple and microecological therapies for ROU, and they can improve the overall clinical efficacy of patients. **Conclusion** Vitamins with Minerals Tablets (21) can be used as the adjuvant treatment drugs for ROU.

Key words: Vitamins with Minerals Tablets (21); recurrent oral ulcer; vitamin; trace element; adjuvant treatment

复发性口腔溃疡(ROU)又称复发性阿弗他溃疡,是临床常见的口腔黏膜病,以青壮年(20~45岁)发病居多,男女比例约为2:3。溃疡部位常位于舌、唇内侧,前庭沟等部位,临床表现为黏膜的非特异性炎症反应,有较强的周期性和反复性,发病时溃疡面剧痛,严重影响患者的日常饮食及口腔活动^[1],长期反复发作会引起机体代谢紊乱、免疫力降低,并导致发热、淋巴结肿大、口臭和失眠头痛等^[2]。维生素、微量元素是多种辅酶、激素的重要组分,是维持机体正常生理活动及健康的必需营养素,缺乏时可引起免疫低下,从而诱发包括ROU在内的多种疾病^[3]。多维元素片(21)属非处方(OTC)药,是一种含有21种维生素、矿物质等人体所需营养素的复方制剂,可有效维持机体健康、提高免疫力。该药在临床常用于辅助治疗ROU(包括二联疗法^[4]、三联疗法^[5]、微生态疗法^[6])。在此,以“多维元素片(21)”“复发性口腔溃疡”“维生素”“矿物质”为关键词,检索中国知网、维普、万方、Springer Link、Web of Science、Science Online、杭州科技信息网2005年1月1日至2022年12月31日的相关文献,归纳了多维元素片(21)的配方特点及其治疗ROU的机理,比较了不同疗法中其辅助治疗ROU的临床疗效,为其临床应用提供参考。

1 配方特点

多维元素片(21)含有21种营养素,包含脂溶性维生素(维生素A、D、E),水溶性维生素(维生素B₁、B₂、

B₆、B₁₂、C及烟酰胺、泛酸、胆碱、肌醇),微量元素(铁、碘、铜、锰、锌、钙、镁、钾),氨基酸(赖氨酸)。成人及12岁以上儿童每日2片,12岁以下儿童每日1片,具有营养素全面、配比合理的特点,可维持人体正常生理功能、促进新陈代谢和提高机体免疫力。在我国,18~49岁人群服用多维元素片(21)的营养素日摄入量及参考摄入量^[7]见表1,其中SR为18~49岁人群服用多维元素片(21)的营养素日摄入量;EAR为平均需要量;RNI为《中国居民膳食营养素参考摄入量》规定的推荐摄入量;AI为适宜摄入量;UL为可耐受最高摄入量。可见,多维元素片(21)中维生素A、维生素B₁、维生素B₂、维生素D的添加量及铜元素含量均高于RNI。

2 治疗 ROU 的机理与临床应用

2.1 治疗 ROU 的机理

维生素C治疗ROU:在进行细胞免疫时,B细胞在分泌抗体前,需先在生发中心分化为效应B细胞。B细胞的发育过程,如初始B细胞、效应B细胞、记忆B细胞和生发中心B细胞的DNA甲基化等,均需DNA的表观遗传修饰,而哺乳动物的“10-11易位蛋白家族”(TETs)可调控该甲基化水平^[8]。有研究发现,维生素C可作为TETs的协同因子,调控B细胞早期分化和基因组增强子的可及性^[9]。维生素C可显著促进生发中心B细胞向效应B细胞分化(见图1A)。即使只在分化早期加入维生素C,在生发中心B细胞向效应B细胞分化

表1 多维元素片(21)成人营养素每日摄入量与参考摄入量

Tab.1 Daily nutrient intakes and reference intakes of Vitamins with Minerals Tablets (21) for adults

营养素	SR	性别	营养素参考摄入量				营养素	SR	性别	营养素参考摄入量			
			EAR	RNI	UL	AI				EAR	RNI	UL	AI
维生素A (μg)	1 500	男	560	800	3 000		胆碱(mg)	50	男			300	500
		女	480	700	3 000				女			300	400
维生素B ₁ (mg)	5	男	1.2	1.4			铁(mg)	10	男	9	12	42	
		女	1.0	1.2					女	15	20	42	
维生素B ₂ (mg)	5	男	1.2	1.4			锌(mg)	0.5	男	10.4	12.5	40	
		女	1.0	1.2					女	6.1	7.5	40	
维生素B ₆ (mg)	0.5		1.2	1.4	60		钙(mg)	12.7		650	800	2 000	
维生素B ₁₂ (μg)	1		2.0	2.4			碘(μg)	100		85	120	600	
维生素C (mg)	50		85	100	2 000		铜(mg)	1		0.6	0.8	8.0	
维生素D (mg)	20		8	10	50		锰(mg)	1				11	4.5
维生素E (mg)	10				700	14	镁(mg)	1		280	330		
烟酰胺(mg)	15					310	钾(mg)	10		2 000	1 500		
肌醇(mg)	50					250~500	泛酸(mg)	4.58					5.0
赖氨酸(mg)	25			1 500									

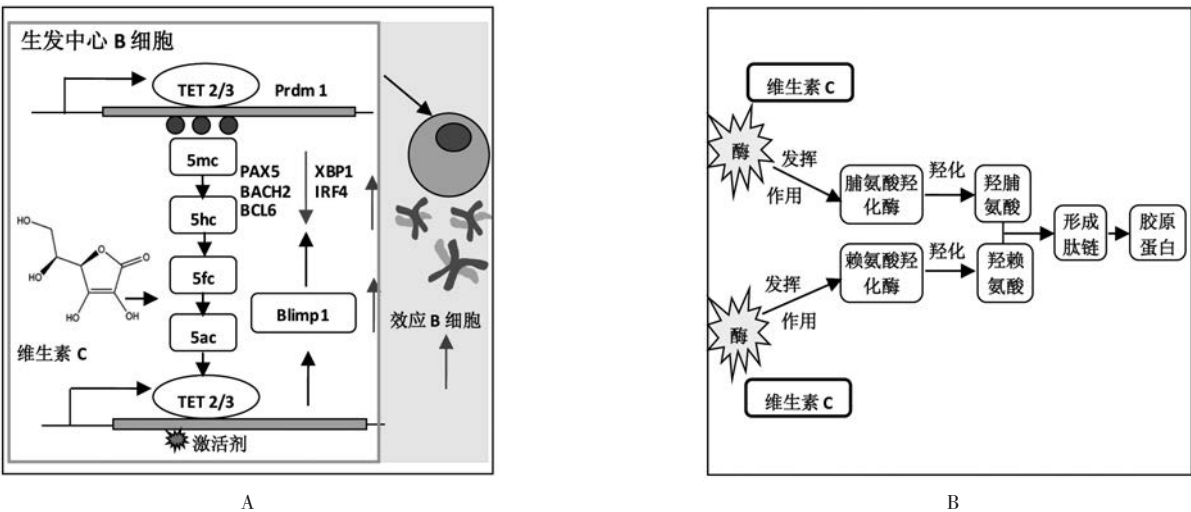


图1 维生素C治疗ROU的机理

A. Promotion of the generation of effector B cells B. Promotion of the synthesis of collagen

Fig. 1 Mechanism of vitamin C in the treatment of ROU

阶段撤掉维生素C,仍可促进效应B细胞的分化。ROU临床表现为口腔黏膜破损、创面难以愈合、毛细血管通透性增高,并出现炎性反应。维生素C有助于促进胶原蛋白合成(见图1B)、修复上皮细胞组织,可有效促进溃疡面的愈合,还能降低末梢血管通透性,提高血管弹性^[10]。

B族维生素治疗ROU:B族维生素主要通过物质及能量代谢途径影响口腔黏膜健康,与治疗ROU相关的生理作用见表2^[11-15]。郭建玲^[12]发现,以维生素C和维生素B₂为主,同时加入维生素A、B₁₂、D、E的复方制剂涂于口腔溃疡面,3~7d后ROU可完全治愈。多维元素片(21)含有维生素B₁、B₂、B₆、B₁₂多种B族维生素,在其共同作用下,能加速机体新陈代谢,保护皮脂腺、黏膜组织,并促进黏膜的修复和再生,抑制炎症的发展,也能加速溃疡面愈合。

表2 B族维生素与治疗ROU相关的生理作用

Tab. 2 Physiological effects related to the treatment of ROU of vitamin B

维生素	与治疗ROU相关的生理作用
维生素B ₁	参与糖、脂、蛋白质代谢和能量代谢,可维持口腔黏膜及腺体健康、促进溃疡面愈合,消炎镇痛
维生素B ₂	同维生素B ₁ ,并可转化为黄酶素辅酶,促进唇、舌、口等部位的炎症消退;镇痛
维生素B ₆	是人体某些辅酶的辅基,参与各种代谢反应,尤其是氨基酸代谢,可促进血红蛋白合成,有效保证体内氧的转运
维生素B ₁₂	促进DNA的合成和修复,保证黏膜蛋白质的合成

微量元素治疗ROU:多维元素片(21)中还含有钙、镁、锰、铁、锌、铜、碘、钾等微量元素,其中锌、铁、硒、镁与治疗ROU相关的生理作用见表3^[16-21]。锌元素作为200余种酶的组分和80多种酶的激活剂,参与人体物质

及能量代谢,能促进上皮细胞分裂、加速口腔溃疡面的愈合;还能通过刺激免疫细胞分泌多种细胞因子,维持机体免疫健康^[16-17]。ORBAK等^[18]认为,锌元素缺乏是口腔溃疡的一个重要诱因。铁元素是血红蛋白、细胞色素和其他酶系统的主要组分,为免疫细胞及免疫因子所必需,能增加机体对感染的应激能力,缺乏可诱发某些慢性疾病。有研究显示,ROU患者血清中铁元素含量显著低于正常值^[19-20]。硒元素缺乏时可引起脂质过氧化物累积,增加细胞膜通透性,最终可能诱发ROU^[21]。黄森虎等^[22]对ROU患者全血进行分析发现,95%的受试者血清中镁元素含量低于正常值,李居武等^[23]的研究也得出类似结论。

表3 微量元素与治疗ROU相关的生理作用

Tab. 3 Physiological effects related to the treatment of ROU of trace elements

元素	与治疗ROU相关的生理作用
锌	维持细胞膜的完整性,保持膜结合酶的活性和结合部位的功能;维持细胞的稳定性,可防止上皮角化、促进组织修复及溃疡愈合
铁	参与机体细胞氧化及向细胞运输和供应氧等过程,可维持局部组织损伤过程中血氧水平;防止上皮细胞萎缩引起的口角炎
硒	谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的辅基,对该酶活性有重要影响
镁	糖代谢与细胞呼吸酶的辅因子,缺乏可导致口腔上皮细胞能量代谢紊乱,进而诱发ROU

2.2 治疗ROU的临床应用

二联疗法:ROU的临床基础治疗方案为二联疗法,该疗法常以多维元素片(21)作为联合药物。赵起淳^[4]采用口服多维元素片(21),辅以碳酸氢钠漱口水治疗

ROU,疗效理想,且复发率较低。辅酶Q₁₀具有增强人体免疫力的功能,能提高ROU患者的免疫水平^[24];刘湘宁等^[25]采用辅酶Q₁₀联合多维元素片(21)治疗ROU,显著提高了总有效率。谷维素为三萜(烯)醇为主体的阿魏酸酯混合物,可促进溃疡愈合,临床可用于ROU的治疗。王泽颖^[26]发现谷维素辅以口服多维元素片(21)治疗ROU,可大幅提高总有效率,且能降低复发率。地塞米松有抗炎和抗过敏作用,是意可贴的主要成分,常被用于治疗口腔溃疡。胡召生^[27]发现多维元素片(21)联合意可贴治疗ROU的效果优于单用意可贴。

三联疗法:随着ROU临床研究的不断发展,在常规二联疗法基础上,进一步研究出了疗效更突出的三联疗法。崔云凤^[5]、秦素华^[28]及郭蓉^[29]分别以蒙脱石散涂抹口腔溃疡面,同时予口服多维元素片(21)和甲硝唑治疗ROU,总有效率均大于97.00%;于艳^[30]以茛菊茶为主药,辅以口服维生素E和多维元素片(21)治疗ROU,疗效明显。

微生态疗法:微生态制剂是一种活菌制剂,能纠正肠道菌群失衡、改善便秘、减少肠道毒素吸收等,有研究显示,人体微生态环境与ROU的发病也存在相关性,可对包括ROU在内的器官炎性病变起辅助治疗作用^[6,31-32];其次,微生态制剂对减轻幽门螺杆菌感染、

改善变态反应性疾病、促进微维生素和生物酶合成、促进微量元素吸收等均有积极作用^[31-32]。从循证医学角度分析,微生态制剂可用于ROU的治疗,牛会玲^[6]采用微生态制剂联合多维元素片(21)治疗ROU,观察组总有效率为92.59%,显著高于对照组的80.43%。多维元素片(21)在治疗ROU方面的应用见表4。因为ROU的发病与患者免疫水平有较大关系,而维生素及微量元素是维持机体健康功能、免疫力的重要因素,所以多维元素片(21)的联合治疗方案可有效提高ROU的治愈率和治愈效率,降低ROU的复发率。

3 讨论

ROU的病因及机理尚未明晰,其诱因包括局部创伤(细菌/病毒感染)、药物、免疫力低下、内分泌失衡、消化系统障碍、精神压力、遗传因素等^[22,33],其病因的复杂性,大幅增加了临床治疗的难度。综合来看,ROU病因虽呈多样化,但与机体免疫水平有较大相关性^[34],故在临床治疗时应从提高机体免疫力入手。临床治疗方面,ROU有中医疗法、西医疗法、中西医结合疗法等,治疗优势各有所长。随着研究的深入,发现微量元素及维生素缺乏或失衡,也是诱发ROU的重要因素,如锌元素、铁元素、叶酸、维生素B₁₂、维生素C等摄入不足均可导致机体免疫力降低,从而增加了诱发该病的可能

表4 多维元素片(21)在治疗ROU方面的应用
Tab.4 Application of Vitamins with Minerals Tablets (21) in the treatment of ROU

用药组合	治疗方案	例数	疗程 (周)	治愈 (例)	显效 (例)	好转 (例)	无效 (例)	有效率 (%)	P值
多维元素片(21)+甲硝唑+蒙脱石散	蒙脱石散局部涂敷3次/d至痊愈;口服甲硝唑0.4g/次,3次/d;多维元素片(21)2片/d	观察组(n=50) ^[5]	4	15	21	13	1	98.00	
		观察组(n=40) ^[28]	4	9	17	13	1	97.50	
		观察组(n=80) ^[29]	4	18	34	26	1	97.50	
多维元素片(21)+茛菊茶+维生素E ^[30]	观察组:饮用茛菊茶至药液无色,每日更换药液2次;口服多维元素片(21)1粒/次,2次/d;睡前用维生素E涂抹溃疡处 对照组:西瓜霜剂喷洒溃疡处,2次/d;口服复合维生素B,1片/次,1次/d	观察组(n=60)	4	48	6	4	2	96.67	<0.01
		对照组(n=60)	4	21	10	8	21	65.00	
多维元素片(21)+碳酸氢钠漱口水 ^[4]	观察组:每日饭后、早晚4%碳酸氢钠溶液各漱口1次;口服多维元素片(21)1片/次,2次/d 对照组:碳酸氢钠溶液漱口,5次/d	观察组(n=40)	4	18	10	8	4	90.00	<0.01
		对照组(n=40)	4	9	10	10	11	72.50	
多维元素片(21)+辅酶Q ₁₀ ^[25]	观察组:口服辅酶Q ₁₀ 1片/次,1次/d;口服多维元素片(21)1片/次,2次/d 对照组:口服维生素C0.2g/次,3次/d;维生素B ₂ 0.2g/次,3次/d;复合维生素B(维生素B ₁ 3mg,维生素B ₂ 1.5mg,维生素B ₆ 0.2mg,烟酰胺10mg)1片/次,3次/d	观察组(n=33)	4	10	14	8	1	96.97	<0.01
		对照组(n=26)	4	1	0	9	16	38.46	
多维元素片(21)+谷维素 ^[26]	谷维素50mg,3次/d;口服多维元素片(21)1片,2次/d	观察组(n=21)	2	21				100.00	
多维元素片(21)+意可贴 ^[27]	观察组:溃疡面敷意可贴,1片/次,3次/d;口服多维元素片(21)2片/次,1次/d。 对照组:溃疡面敷意可贴,1片/次,3次/d	观察组(n=75)	3	12	20	40	3	96.00	<0.05
		对照组(n=75)	3	7	20	30	18	76.00	
多维元素片(21)+微生态制剂 ^[6]	观察组:生理盐水、过氧化氢溶液擦拭,冰硼散涂口腔患处,2次/d。妈咪爱,≤2岁0.5包/次,2次/d,>2岁1包/次,2次/d;多维元素片(21)1片/d 对照组:生理盐水、过氧化氢溶液擦拭,冰硼散涂口腔患处,2次/d	观察组(n=54)	120	28	18	4	4	92.59	<0.01
		对照组(n=46)	120	10	12	15	9	80.43	

性^[35]。因此,在临床治疗ROU时,通过搭配维生素及微量元素联合治疗,往往可提高疗效。多维元素片(21)涵盖了大多数缺乏时可能诱发ROU的营养素,在促进人体物质及能量代谢、维持身体正常机能、提高机体免疫力方面有显著作用,可预防ROU,并能促进患者溃疡面的愈合,进而减少复发。ROU的发病及复发在很大程度上与患者身体素质有关,故该病应以预防为主,要养成健康的生活习惯,如保持口腔卫生、保护口腔黏膜、提高睡眠质量、劳逸结合、保持乐观心情、注意营养均衡、戒烟酒、坚持运动、保持肠道健康等。

参考文献

- [1] NOUJEIM Z, NASR L, HAJJ R, et al. Prevalence of recurrent oral ulcers and association with ABO / Rh group systems in a Lebanese sample [J]. *An Bras Dermatol*, 2022, 97(3): 379 – 394.
- [2] HARIYANI N, BRAMANTORO T, NAIR R, et al. Depression symptoms and recurrent aphthous stomatitis – Evidence from a population – based study in Indonesia [J]. *Oral Diseases*, 2020, 26(5): 948 – 954.
- [3] 童书青, 王晓阳, 张炳昌. 微量元素及叶酸、维生素 B₁₂ 与复发性口腔溃疡的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(12): 1704 – 1706.
- [4] 赵起淳. 21 金维他联合碳酸氢钠溶液漱口治疗口腔溃疡效果观察 [J]. *医药前沿*, 2012, 2(3): 199.
- [5] 崔云凤. 浅谈复发性口腔溃疡的临床疗效观察 [J]. *中国保健营养: 下旬刊*, 2013, 23(7): 3632.
- [6] 牛会玲. 微生态制剂联合 21 金维他治疗复发性口腔溃疡中的疗效观察 [J]. *中国社区医师*, 2010, 19(1): 67 – 68.
- [7] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量(2013 版) [M]. 北京: 中国科学出版社, 2014: 650 – 651.
- [8] 林健生, 王淑萍. 多种药物联合治疗复发性口腔溃疡的临床研究 [J]. *数理医药学杂志*, 2021, 34(11): 1678 – 1679.
- [9] QI T, SUN MM, ZHANG C, et al. Ascorbic Acid Promotes Plasma Cell Differentiation through Enhancing TET2 / 3 – Mediated DNA Demethylation [J]. *Cell Reports*. 2020, 33(9): 1 – 13.
- [10] 张昊天. 维生素 C 在抗心血管系统疾病上的应用 [J]. *黑龙江科学*, 2020, 11(16): 78 – 79.
- [11] 梅放. 复合维生素 B 治疗口腔溃疡的临床效果 [J]. *中国当代医药*, 2019, 26(26): 131 – 133.
- [12] 郭建玲. 复合维生素类药物对儿科常见口腔并发症的干预作用 [J]. *医学理论与实践*, 2012, 25(1): 69 – 70.
- [13] 索南. 左旋咪唑联合维生素 B₁₂ 治疗复发性口腔溃疡 38 例 [J]. *社区医学杂志*, 2017, 15(12): 43 – 44.
- [14] 臧磊. 泛酸和 B 族维生素对口腔溃疡治疗的效果探讨 [J]. *中国医药指南*, 2018, 16(11): 229 – 230.
- [15] 关玉萍, 秦翠, 宋涛, 等. 六神丸配伍复合维生素 B 治疗白血病化疗后口腔溃疡的疗效及护理 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(2): 204 – 206.
- [16] 卫满茗, 王晨光, 张睿, 等. 金属免疫学研究进展 [J]. *现代免疫学*, 2021, 41(1): 1 – 7.
- [17] 孙姣. 顽固性口腔溃疡复发的危险因素分析 [J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2022, 34(3): 225 – 228.
- [18] ORBAK R, KARA C, OZBEK E, et al. Effects of zinc deficiency on oral and periodontal diseases in rats [J]. *Journal of Periodontal Research*, 2007, 42(2): 138 – 143.
- [19] 蔡东霖, 卢锐. 儿童复发性阿弗他溃疡病因学的研究进展 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2018, 45(2): 145 – 149.
- [20] 王薇, 周煜奇. T 细胞亚群联合微量元素检测在诊断复发性口腔溃疡中的应用研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(10): 1204 – 1206.
- [21] 许郑林, 王蕾, 靳泳秀, 等. 复发性口腔溃疡与免疫相关因素水平变化的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(24): 4893 – 4897.
- [22] 黄森虎, 党如意, 陈玲. 中国复发性口腔溃疡患者血清微量元素的 Meta 分析 [J]. *社区医学杂志*, 2017, 15(7): 32 – 34.
- [23] 李居武, 饶晓明. 微量元素及免疫指标与复发性口腔溃疡的关系研究 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(7): 719 – 721.
- [24] MAHESWARAN T, GANAPATHY N, ILAYARAJA V, et al. Correlation between ABO Blood Group and Recurrent Aphthous Stomatitis among South Indian Population [J]. *IOSR Journal of Dental Medical Science*, 2019, 18: 7 – 9.
- [25] 刘湘宁, 冯志强, 李小玲, 等. 辅酶 Q₁₀ 联合 21 金维他治疗复发性阿弗他溃疡 59 例 [J]. *暨南大学学报(医学版)*, 2005, 26(2): 267 – 268.
- [26] 王泽颖. 谷维素联合 21 金维他治疗复发性口腔溃疡 21 例 [J]. *临床军医杂志*, 2011, 39(2): 268.
- [27] 胡召生. 复发性口疮患者的临床研究观察 [J]. *中国社区医师*, 2020, 36(4): 59 – 60.
- [28] 秦素华. 40 例复发性口腔溃疡的临床疗效观察 [J]. *中外健康文摘*, 2011, 8(32): 136 – 137.
- [29] 郭蓉. 复发性口腔溃疡的 80 例临床疗效观察 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2014(31): 72.
- [30] 于艳. 中西药联合治疗复发性口腔溃疡 60 例疗效观察 [J]. *齐鲁护理杂志*, 2007, 13(19): 106 – 107.
- [31] 王亚娟, 张淑霞, 马瑞娟. 复发性口腔溃疡与口腔和消化道菌群微生态相关性分析 [J]. *黑龙江医药科学*, 2021, 44(6): 169 – 171.
- [32] 郝青, 张建英. 复发性口腔溃疡与口腔及消化道菌群微生态的相关性研究分析 [J]. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(19): 3072 – 3075.
- [33] FITZPATRICK SG, COHEN DM, CLARK AN. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review [J]. *Head Neck Pathology*, 2019, 13(1): 91 – 102.
- [34] 贺晓明. 复发性口腔溃疡临床相关致病因素分析及中医证候研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [35] 王慧. 维生素联合云南白药治疗复发性口腔溃疡的临床有效性研究 [J]. *中国实用医药*, 2021, 16(22): 183 – 185.

(收稿日期: 2023 – 01 – 13; 修回日期: 2023 – 03 – 30)