

白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡的临床应用评价[△]

张碧华^{1*}, 王倩², 程喆², 陆支越², 金建秋^{2#} (1. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 北京医院口腔科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

中图分类号 R979.5

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)07-0834-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.016



摘要 目的:利用循证证据对白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡开展临床综合评价研究,为临床合理用药提供参考依据。方法:系统检索万方数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、the Cochrane Library、国际卫生技术评估网络和国际卫生技术评估协会等网站(检索时限为建库至2022年11月30日),汇总白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡的临床研究、药物经济学研究、安全性评价等资料,并对文献及其方法学进行质量评价和分析。结果:共纳入15篇文献,包括12篇临床研究和3篇安全性评价,未纳入药物经济学研究。白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡在提高总有效率、缩短溃疡愈合时间、降低疼痛评分、改善炎症因子水平、提高免疫功能、提高远期疗效等方面均有一定优势。安全性研究结果显示,白芍总苷胶囊临床使用安全性较好,药品不良反应发生率较低,且与其他西药联合治疗可有效减少药品不良反应的发生,增强患者依从性。药品可及性评价结果显示,白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡具有较好的可获得性、可负担性、便利性及可接受性。结论:白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡能够显著提高总有效率,改善患者生活质量,缓解疼痛,同时具有较好的安全性,但药物经济学研究方面的文献较为欠缺。未来有待于进一步开展更规范的临床观察及相关药物经济学研究,补充更高质量的循证证据。

关键词 白芍总苷胶囊;复发性口腔溃疡;超说明书用药;临床应用评价

Clinical Evaluation of Total Glucosides of Paeony Capsules in the Treatment of Recurrent Oral Ulcer[△]

ZHANG Bihua¹, WANG Qian², CHENG Zhe², LU Zhiyue², JIN Jianqiu² (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Dept. of Stomatology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To perform clinical comprehensive evaluation of total glucosides of paeony capsules in the treatment of recurrent oral ulcer based on evidence-based evidence, so as to provide reference for clinical rational drug use. **METHODS:** Wangfang Data, CNKI, CBM, PubMed, Embase, the Cochrane Library, the International Health Technology Assessment Network, the International Health Technology Assessment Association and other websites were systematically retrieved to collect clinical research, pharmacoeconomic research, safety evaluation and other data of total glucosides of paeony capsules in the treatment of recurrent oral ulcer (the search deadline was from database establishment to Nov. 30th, 2022). The quality of literature and its methodology were evaluated and analyzed. **RESULTS:** A total of 15 articles were included, including 12 clinical studies and 3 safety evaluations, pharmacoeconomics studies were not included. The total glucoside of paeony capsules has certain advantages in the treatment of recurrent oral ulcer in improving the total effective rate, shortening the ulcer healing time, reducing pain score, improving the level of inflammatory factors, improving immune function, and promoting the long-term curative effect. The safety study results showed that the total glucoside of paeony capsules had higher safety and lower incidence of adverse drug reactions in clinical use, and combined treatment with other western drugs could effectively reduce the occurrence of adverse drug reactions and enhance patient compliance. Results of drug accessibility evaluation showed that total glucosides of paeony capsules had good availability, affordability, convenience and acceptability in the treatment of recurrent oral ulcer. **CONCLUSIONS:** Total glucosides of paeony capsules can significantly improve the total effective rate, improve the quality of life of patients, relieve pain, and has higher safety in the treatment of recurrent oral ulcer, yet there is a lack of literature on pharmacoeconomics. In the future, more standardized clinical observation and related pharmacoeconomics research should be further carried out to supplement evidence of higher quality.

△ 基金项目:科技部重大专项资助项目(No. 2020YFC2009005);中央高水平医院临床科研业务费资助项目(No. BJ-2022-177)

* 主任药师。研究方向:中药临床药学。E-mail: zhangbihua06@163.com

通信作者:副主任医师。研究方向:口腔医学。E-mail: jianqiu_82@126.com

复发性口腔溃疡是常见的口腔黏膜病,患病率可达 10% ~ 25%^[1]。该病主要表现为反复发作的口腔溃疡,伴有明显灼痛,是一种多因素导致的慢性免疫紊乱性疾病^[2]。目前,复发性口腔溃疡的发病机制尚不明确,可能与免疫因素、激素水平和精神因素等有关,尚缺乏有效的治疗药物和方法,尤其是顽固性复发性口腔溃疡,一般药物的疗效不佳,发作频率高、症状较重,严重影响患者的生活质量^[2]。临床常用中药、免疫制剂和激素等药物治疗,但部分药物长期使用会有较强的不良反应。目前,针对复发性口腔溃疡,主张局部和全身结合、中西医结合治疗,部分临床医师采取中西医结合的方法治疗复发性口腔溃疡,取得了较好的疗效^[1]。白芍总苷胶囊为免疫调节药,在临床上常被用于类风湿关节炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮等疾病的治疗^[3-4]。其主要成分白芍总苷是从毛茛科植物白芍根部提取而得,包括芍药苷、羟基芍药苷、芍药花苷、芍药内酯苷和苯甲酰芍药苷等单体成分^[5]。近年来,该药在口腔疾病的治疗中显示出良好的疗效,如复发性口腔溃疡、口腔扁平苔藓、盘状红斑狼疮等^[6]。使用白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡属于超说明书用药,但该药具有一定的免疫调节作用,同时在复发性口腔溃疡治疗中具有确切的临床疗效,存在进一步拓展循证证据的需求。因此,本研究通过查阅国内外相关文献,对白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡的有效性、适用性、经济性和安全性进行评价,为临床提供治疗复发性口腔溃疡的新方法及相关循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:关于白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡的临床研究、药物经济学研究和安全性评价。

1.1.2 排除标准:非针对复发性口腔溃疡的临床研究文献、会议文献、数据不全文献、重复发表的研究以及无法获得全文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索万方数据库、中国知网、中国生物医学文献数

据库、PubMed、the Cochrane Library 和 Embase 等中英文网站,使用“白芍总苷胶囊”“帕夫林”“baishao zonggan”和“total glucosides of paeony”等作为中英文检索词,进行全文检索及主题检索,检索时限为建库至 2022 年 11 月 30 日。为保证查全率,对已检出文献进行文献追溯。将检索得到的文献导入 Endnote X8 软件进行自动去重,再通过比对人工去重。由 2 名研究者独立完成文献筛选、交叉比对与信息提取。如出现分歧,则与第 3 名研究者协商解决。

1.3 分析方法

采用定性描述的方法,对纳入的相关研究结论进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究的基本特征

根据上述检索策略,共检索得到 132 篇文献,进行剔除、初筛以及阅读摘要后,共有 15 篇文献纳入本研究,包括 12 篇临床研究^[7-18]、3 篇安全性评价^[19-21],未纳入药物经济学研究。纳入的临床研究的基本特征见表 1。

2.2 有效性评价

2.2.1 总有效率:临床疗效参照中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会发布的《复发性阿弗它溃疡疗效评价试行标准》^[22]进行评价,总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。11 篇文献^[7-13,15-18]报告了总有效率。其中 5 篇文献^[7,9-10,16,18]显示,白芍总苷胶囊单用或联合沙利度胺、碘甘油等治疗复发性口腔溃疡,总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。1 篇文献^[8]显示,白芍总苷胶囊与泼尼松比较,疗效的差异无统计学意义($P>0.05$),但与多维元素疗效的差异有统计学意义($P<0.05$)。1 篇文献^[11]显示,白芍总苷胶囊与沙利度胺联合应用的总有效率显著高于单用沙利度胺或白芍总苷胶囊,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 篇文献^[12,15]显示,白芍总苷胶囊+沙利度胺组患者的总有效率显著高于白芍总苷胶囊+昆明山海棠片组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 篇文献^[13,17]则显示,白芍总苷胶囊+转移因子

表 1 纳入的临床研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included clinical studies

文献	病例数		干预措施		结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	
陈雪等(2021 年) ^[7]	40	40	白芍总苷胶囊+沙利度胺	沙利度胺	①②③④⑦⑧
孙甲峰(2020 年) ^[8]	20	(1)泼尼松组;20;(2)多维元素片组;20	白芍总苷胶囊	(1)泼尼松;(2)多维元素片	①⑧
杨茜(2020 年) ^[9]	45	45	白芍总苷胶囊+碘甘油	维生素+葡萄糖酸锌	①②③④
闫凤霞等(2019 年) ^[10]	56	56	白芍总苷胶囊+碘甘油	维生素+葡萄糖酸锌	①②③④⑤⑥
许景川等(2017 年) ^[11]	82	(1)白芍总苷胶囊组;82;(2)沙利度胺组;82	白芍总苷胶囊+沙利度胺	(1)白芍总苷胶囊;(2)沙利度胺	①②③④⑦⑧
徐慧星(2016 年) ^[12]	64	64	白芍总苷胶囊+沙利度胺	白芍总苷胶囊+昆明山海棠片	①
孟海峰(2016 年) ^[13]	40	40	白芍总苷胶囊+转移因子胶囊+地喹氯铵含片	口服消配方颗粒	①②③⑦
刘思佳等(2015 年) ^[14]	30	无	白芍总苷胶囊+枸杞	无	⑤⑥
杨彬杰(2014 年) ^[15]	30	30	白芍总苷胶囊+沙利度胺	白芍总苷胶囊+昆明山海棠片	①②③④⑦
苏伟等(2014 年) ^[16]	49	49	白芍总苷胶囊+口洁素	维生素+口洁素	①③
许建华(2014 年) ^[17]	46	48	白芍总苷胶囊+转移因子胶囊+地喹氯铵含片	口服消配方颗粒	①②③⑧
王婷婷等(2013 年) ^[18]	50	50	白芍总苷胶囊	维生素 B ₂	①②⑦⑧

注:①总有效率;②溃疡愈合时间;③疼痛度评分;④炎症因子[肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素 2(IL-2)和白细胞介素 8(IL-8)];⑤体液免疫功能[免疫球蛋白(Ig)];⑥细胞免疫功能(T 淋巴细胞);⑦远期疗效(复发率或总间歇期);⑧不良反应/不良事件。

Note:①total effective rate;②ulcer healing time;③visual analogue scale;④inflammatory response factor index [tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-2 (IL-2), interleukin-8 (IL-8)];⑤humoral immune function [immunoglobulin (Ig)];⑥cellular immune function (T-lymphocyte);⑦long-term effect (recurrence rate or total interval);⑧adverse reactions/adverse events.

胶囊+地喹氯铵含片组的总有效率显著低于口糜消配方颗粒组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2.2 溃疡愈合时间:8 篇文献^[7,9-11,13,15,17-18]报告了溃疡愈合时间。其中 4 篇文献^[7,9-10,18]显示,白芍总苷胶囊可有效缩短溃疡愈合时间,与对照组的差异均有统计学意义($P<0.01$)。1 篇文献^[11]显示,白芍总苷胶囊与沙利度胺联合应用的总溃疡愈合时间显著短于单用沙利度胺或白芍总苷胶囊,差异有统计学意义($P<0.05$)。1 篇文献^[15]显示,白芍总苷胶囊+沙利度胺与白芍总苷胶囊+昆明山海棠片均能有效缩短平均溃疡愈合时间,同时白芍总苷+沙利度胺的疗效显著优于白芍总苷胶囊+昆明山海棠片,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 篇文献^[13,17]则显示,口糜消配方颗粒组在缩短溃疡愈合时间方面显著优于白芍总苷胶囊+转移因子胶囊+地喹氯铵含片,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2.3 疼痛度评分:8 篇文献^[7,9-11,13,15-17]报告了疼痛度评分。其中 4 篇文献^[7,9-10,16]显示,白芍总苷胶囊可有效改善疼痛评分,差异有统计学意义($P<0.05$)。1 篇文献^[11]显示,白芍总苷胶囊与沙利度胺联合应用患者的疼痛指数显著优于单用沙利度胺或白芍总苷胶囊,差异有统计学意义($P<0.05$)。1 篇文献^[15]显示,白芍总苷胶囊+沙利度胺和白芍总苷胶囊+昆明山海棠片均能有效改善溃疡疼痛指数,其中白芍总苷胶囊+沙利度胺的疗效显著优于白芍总苷胶囊+昆明山海棠片,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 篇文献^[13,17]显示,口糜消配方颗粒组在改善疼痛指数方面显著优于白芍总苷胶囊+转移因子胶囊+地喹氯铵含片,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2.4 炎症因子:5 篇文献^[7,9-11,15]报告了血清炎症因子(TNF- α , IL-2, IL-8)水平。其中 3 篇文献^[7,9-10]显示,白芍总苷胶囊有助于促进炎症吸收,差异均有统计学意义($P<0.01$)。1 篇文献^[11]显示,白芍总苷胶囊与沙利度胺联合应用的炎症因子水平改善情况优于单用沙利度胺或白芍总苷胶囊,差异有统计学意义($P<0.05$)。1 篇文献^[15]显示,白芍总苷胶囊+沙利度胺和白芍总苷胶囊+昆明山海棠片均能有效降低炎症因子水平,同时白芍总苷胶囊+沙利度胺的疗效显著优于白芍总苷胶囊+昆明山海棠片,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2.5 免疫功能:2 篇文献^[10,14]评估了白芍总苷胶囊对复发性口腔溃疡患者免疫功能的影响,均对体液免疫功能指标(IgG, IgA, IgM, 补体 C3、C4)和细胞免疫功能指标(CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值)进行了测定。其中 1 篇文献^[10]显示,白芍总苷胶囊联合碘甘油对免疫功能的改善情况显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。1 篇文献^[14]显示,白芍总苷胶囊联合中药枸杞治疗 2 个月后,患者免疫功能较治疗前有显著改善,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2.6 远期疗效:5 篇文献^[7,11,13,15,18]报告了远期疗效。其中 2 篇文献^[7,18]显示,白芍总苷胶囊可有效提高远期疗效,包括可延长总间歇期、降低随访复发率等,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。1 篇文献^[11]显示,白芍总苷胶囊与沙利度胺联合应用 in 提高远期疗效方面显著优于单用沙利度胺或白芍总苷胶囊,差异有统计学意义($P<0.05$)。1 篇文献^[13]则显示,口糜消配方颗粒在提高远期疗效方面显著优于白芍总苷胶囊+转移因子胶囊+地喹氯铵含片,差异有统计学意义($P<$

0.05)。1 篇文献^[15]显示,白芍总苷胶囊+沙利度胺组与白芍总苷胶囊+昆明山海棠片组均能有效提高远期疗效,其中白芍总苷胶囊+沙利度胺的疗效显著优于白芍总苷胶囊+昆明山海棠片,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 安全性评价

纳入的 12 篇临床研究文献中,有 5 篇提到了用药安全性评价指标^[7-8,11,17-18],总体显示白芍总苷胶囊临床使用安全性较好,药品不良反应发生率较低,与其他西药联合治疗可有效降低药品不良反应发生率,增强患者依从性。白芍总苷胶囊的不良反应以轻度腹痛、腹泻为主,偶见恶心、头痛和头昏等症,均未行特殊处理,4~7 d 后可自行缓解,部分患者减量服用后胃肠道症状有所减轻^[8]。白芍总苷胶囊的药品说明书中提到,该药的不良反应为“偶有软便,不需处理,可以自行消失”,与临床观察到的药品不良反应表现基本一致。有学者针对白芍总苷胶囊的不良事件进行了多中心、非干预观察登记研究,结果显示,在纳入研究的 1 422 例患者中,共有 100 例次患者发生不良事件,90%以上为腹泻,67%发生于服药后 2 d 内,94%的患者在发生不良事件 10 d 内出现转归,无严重不良事件发生,随访 1 周末不良事件发生率为 10.48%,随访 1 个月末不良事件发生率为 3.66%。此外,临床还有文献曾报道白芍总苷胶囊的罕见不良反应,包括疱疹^[19]、出血性皮疹^[20]、男性乳腺增生^[21]各 1 例。

2.4 药品可及性评价

2.4.1 可获得性:白芍作为常用的中药材,在我国有悠久的人工栽培历史,在我国安徽、四川、浙江、山东、河南和湖南等地均有种植,目前已在我国多地形成了大面积、规范化的 GAP 种植基地,其药用资源丰富。历版《中华人民共和国药典》均有收载,并对白芍的品种来源、采收加工、性状鉴别和有效成分含量测定等有详细规定,对重金属及有害元素以及二氧化硫残留量等安全性指标也有严格限定。因此,白芍的药材资源供给充足且质量稳定可控,可以有效保障该药原料的供应和质量均一。

2.4.2 可负担性:白芍总苷胶囊收载于《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(2019 年版),为乙类药品,目前费用为 3.78~5.67 元/d,在治疗复发性口腔溃疡的同类药品中价格偏低。

2.4.3 可接近性(便利性):白芍总苷胶囊为口服给药剂型,铝塑泡罩包装,便于患者携带、保存及服用。该药贮藏条件为密封保存,不需要特殊的冷链运输储存管理,有效期为 36 个月,对于基层医疗机构及交通不便地区的使用较为便利。

2.4.4 可接受性:临床研究结果显示,白芍总苷长期使用安全性良好,该药为天然植物药提取物,相较于治疗复发性口腔溃疡使用的免疫制剂和激素类药物,其不良反应小,患者更易于接受、依从性好。且该药已被纳入国家医保目录,并自 2017 年 4 月起被纳入药品阳光采购目录范围,价格大幅降低,患者负担减小。对临床而言,近年来该药在包括复发性口腔溃疡在内的复杂难治性口腔疾病的治疗中显示出良好的疗效,因而也日渐受到口腔科医师的关注。例如,北京大学口腔医院曾对该院门诊口腔黏膜病患者超说明书用药情况进行调查分析,结果发现超说明书用药的药品占 21.21%、医嘱占 19.62%,且均为超适应证用药;其中白芍总苷超说明书用药医嘱占超说明书用药医嘱总数的 15.85%,居第 3 位,且主要是用于复发性口腔溃

疡、口腔扁平苔藓等免疫相关性口腔疾病的治疗^[23]。该研究也分析了临床存在超适应证用药的原因,即该药的药理作用能涵盖所治疗的口腔黏膜病,但药品说明书收录的适应证较少,未能覆盖相关疾病^[23]。新型、难治型疾病使得临床医师面临无药可用的巨大压力,而由于目前我国仍然缺乏完善的法律对超说明书用药进行规范和指导,又使得临床医师承担了相当程度的法律风险和伦理压力。因此,对于已上市多年的药物,其安全性已得到充分验证,在证明其临床疗效的情况下,迫切需要开展相关用药评价,为临床拓展新的循证证据。

2.5 药品质量评价

2.5.1 药品标准:白芍总苷胶囊收载于《国家药品监督管理局国家药品标准:新药转正标准(第38册)》[标准编号:WS₁-(X-164)-2003Z]。

2.5.2 药品质量控制:白芍总苷胶囊的质量控制方法包括外观及内容物的性状鉴别;胶囊内容物干燥失重检测;以芍药苷溶出量作为检测指标进行胶囊溶出度测定(限定每粒胶囊芍药苷的溶出量不得低于重量的70%);采用高效液相色谱法,以芍药苷含量为指标进行有效成分含量测定(限定每粒胶囊芍药苷含量不少于104 mg)。由此可见,该药质控指标较为全面细致,能够实现对药品质量的有效控制。

2.6 历史传承与拓展创新

复发性口腔溃疡属于中医中“口疮”“口疡”“口疳”“口破”和“口糜”等范畴,作为病名首见于先秦时期的《黄帝内经》,如《素问·气交变大论》中提及,“岁金不及,炎火乃行……民病口疮”;此后历代医家对该病皆有论述,并有系统的辨证分型及治疗方法^[24]。可见,在中医学数千年的发展历史中,对复发性口腔溃疡的认识和治疗经历了漫长的发展过程,相关理论和治疗方法沿袭至今,有着持续的传承和发展。白芍入药在我国已有二千多年历史,始载于东汉的《神农本草经》,此后的历代本草和医书典籍都对白芍的药性、功效和临床应用有详细记载。近年来,白芍总苷胶囊在临床被广泛用于包括复发性口腔溃疡在内的多种免疫相关的口腔疾病的治疗,现代药理学研究也阐明了该药治疗复发性口腔溃疡的机制,提供了相关理论依据。

3 讨论

复发性口腔溃疡作为一种多因素共同作用的常见口腔黏膜疾病,发病率高、发作频繁和间歇期短,不仅对患者的生活造成影响,也因患者对疾病的预后有顾虑,易导致焦虑、抑郁、睡眠障碍和心因性躯体化症状等心理问题。目前尚缺乏有效治疗药物,且部分药物长期使用还易出现不良反应。因此,临床迫切需要更安全、有效和可及性强的治疗药物^[1]。本研究对白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡的有效性、安全性、经济性和可及性进行了评估,结果显示,在常规治疗的基础上联合应用白芍总苷胶囊能够显著提高总有效率,改善患者生活质量,缓解疼痛,同时具有较好的安全性。药物经济学研究方面的文献较为欠缺。此外,尽管部分研究设置了随访观察,但随访时间较短,缺乏对药物的预后及远期疗效的评估。由于纳入的文献数量有限且质量整体偏低,尚需更多高质量的大样本、多中心、随机双盲对照研究加以验证,以便为临床治疗提供更多的循证依据,确保治疗决策建立在科学的证据基础之上。

参考文献

[1] 王文梅,段宁. RAU分型探讨及顽固性RAU治疗进展[J]. 中国实用口腔科杂志, 2017, 10(9): 513-517.

[2] 朱润秋,林旭馨,何佳苇. 复发性口腔溃疡的病因以及临床研究概述[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(2): 287-288.

[3] 谢子葳,谢碧岑,帅云飞,等. 白芍总苷联合甲氨蝶呤与来氟米特治疗类风湿关节炎疗效和安全性 Meta 分析[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 370-378.

[4] 干敏芝,俞金金,邓媛. 雷公藤多苷联合白芍总苷治疗干燥综合征的临床效果观察及对血清 ACL、RF 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 94-96.

[5] 杨山景,封安杰,孙越,等. 白芍总苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13): 1627-1633.

[6] 沈晓云,王倩,金建秋,等. 常规治疗联合白芍总苷胶囊治疗口腔扁平苔藓的快速卫生技术评估[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(6): 735-737, 743.

[7] 陈雪,张海龙. 沙利度胺联合白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡的疗效[J]. 医学信息, 2021, 34(2): 155-157.

[8] 孙甲峰. 白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡疗效观察[J]. 当代临床医刊, 2020, 33(3): 232-233.

[9] 杨茜. 白芍总苷胶囊联合碘甘油治疗复发性口腔溃疡的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2020, 7(1): 29, 31.

[10] 闫凤霞,张慧. 白芍总苷胶囊联合碘甘油治疗复发性口腔溃疡的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(7): 1762-1765, 1770.

[11] 许景川,陈作良. 沙利度胺联合白芍总苷治疗复发性口腔溃疡的疗效观察[J]. 海峡药学, 2017, 29(6): 108-110.

[12] 徐慧星,邱攀. 沙利度胺与白芍总苷胶囊联合应用方案治疗RAU的临床疗效分析[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(2): 34.

[13] 孟海锋. 口糜消配方颗粒治疗复发性口腔溃疡40例临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(5): 200-202.

[14] 刘思佳,李莉,王婧娇,等. 白芍总苷和枸杞治疗RAU、OLP患者免疫机制的探讨[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(4): 423-425.

[15] 杨彬杰. 沙利度胺联合白芍总苷胶囊治疗复发性口腔溃疡的疗效及其机制的初步探讨[D]. 济南: 山东大学, 2014.

[16] 苏伟,农林. 白芍总苷治疗复发性阿弗他溃疡疗效分析[J]. 内科, 2014, 9(1): 24-25.

[17] 许建华. 口糜消配方颗粒治疗复发性口腔溃疡48例临床观察[J]. 中医杂志, 2014, 55(10): 858-861.

[18] 王婷婷,张新,王婧姣,等. 白芍总苷和维生素B2治疗复发性阿弗他溃疡的疗效评定[J]. 实用口腔医学杂志, 2013, 29(5): 686-689.

[19] 唐宗忠,陈燕,王铁. 白芍总苷胶囊致疱疹一例[J]. 中国药物与临床, 2006, 6(8): 636.

[20] 戴冽,郑东辉,韩智娟,等. 白芍总苷胶囊致出血性皮疹一例[J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(2): 128.

[21] 翟乾勋. 白芍总苷致男性乳腺增生一例[J]. 山西医药杂志, 2005, 34(8): 627.

[22] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 复发性阿弗它溃疡疗效评价试行标准[J]. 实用口腔医学杂志, 2001, 17(4): 277.

[23] 郑利光,韩蕊,赵电红,等. 门诊口腔黏膜病患者超说明书用药调查与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(2): 262-264.

[24] 刘蓬. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 156-158.

(收稿日期:2022-12-19 修回日期:2023-01-16)