

化学灼烧法大鼠口腔溃疡动物模型 对照优化的研究

陈吉莉[#], 袁盛梦[#], 陈芳园, 陈荟宇, 韩沛丰, 王福^{*}

(大连医科大学口腔医学院, 大连 116044)

【摘要】 目的 通过不同化学灼烧法建立 SD 大鼠口腔溃疡动物模型, 为治疗效果评价筛选最优方案。**方法** 将 50 只 SD 大鼠随机分为 5 组。采用不同浓度冰醋酸或 NaOH 晶体于下切牙牙槽骨唇侧黏膜和颊黏膜建立溃疡模型; 二次灼烧组: 采用 50% 浓度冰醋酸于牙槽骨唇侧黏膜溃疡愈合后原部位再次建立溃疡模型。观察黏膜状态、溃疡出现率和愈合时间及组织病理学改变。**结果** 牙槽骨唇侧黏膜 50% 浓度冰醋酸组溃疡出现率高, 形态规则便于观察, 平均愈合时间和组织学特征与人类接近, 综合比较优于其他组。二次灼烧组不易形成溃疡。**结论** 50% 浓度冰醋酸处理牙槽骨唇侧黏膜能获得较好的口腔溃疡模型, 可作为研究溃疡治疗方法的理想模型。同一部位不适合再次建立溃疡模型。

【关键词】 口腔溃疡; 化学灼烧法; SD 大鼠; 动物模型

【中图分类号】 Q95-33

【文献标识码】 A

【文章编号】 1005-4847(2018) 05-0554-07

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.05.003

Optimization of the establishment chemically-induced of rat model of oral ulcer

CHEN Jili[#], YUAN Shengmeng[#], CHEN Fangyuan, CHEN Huiyu, HAN Peifeng, WANG Fu^{*}

(School of Stomatology, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Corresponding author: WANG Fu. E-mail: dywangfu@163.com

【Abstract】 Objective To determine the optimal technique for establishing a chemically-induced oral ulcer model in rats for future treatment studies. **Methods** A total of 50 Sprague Dawley rats were randomly divided into five groups; groups 1, 2, 3, and 4 received 40%, 50%, or 60% acetic acid, or sodium hydroxide crystals, respectively, applied to the lower labial mucosa. All animals then received 50% acetic acid applied twice over the same area of the lower labial mucosa after the mucosa ulcer had healed. In the group 5, 50% acetic acid was applied to the buccal mucosa using a similar approach to examine the effects on formation of oral ulcers in different mucosal areas. The gross appearance of the mucosa, the ulcer formation rate, and the healing time were measured. Mucosal specimens were also taken to assess the histological features of the mucosal ulcer. **Results** Administration of 50% acetic acid to the lower labial mucosa produced the highest rate of ulcer formation, which showed a regular shape that allowed accurate measurement. The healing time and histological features of the ulcers in the groups 2 were similar to humans. By contrast, after the ulcers had healed, there was a low rate of new ulcers when applying 50% acetic acid over the lower labial gingival mucosa. **Conclusions** Oral ulcer induced by 50% acetic acid at the lower labial mucosa of Sprague Dawley rats is optimal for therapy evaluation. In addition, mucosa previously burnt by chemical reagents are unsuitable for repeated establishment of an ulcer model.

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81771032)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81771032).

【作者简介】 陈吉莉(1995—), 女, 学士。研究方向: 口腔再生研究。Email: 544519065@qq.com

袁盛梦(1995—), 女, 学士。研究方向: 口腔再生研究。Email: 1243357405@qq.com

[#]共同第一作者

【通信作者】 王福(1970—), 男, 副教授, 研究方向: 口腔干细胞和发育再生。Email: dywangfu@163.com

【Keywords】 oral ulcer; chemical burning; Sprague Dawley rats; animal model

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

人类口腔黏膜溃疡类疾病以复发性阿弗他溃疡、创伤性溃疡、白塞病、放射性口炎最为常见。临床多表现为溃疡形成,即指口腔黏膜上皮的局限性组织缺损,结缔组织暴露,其内含有神经血管,溃疡形成后疼痛异常,极大影响患者精神状态、饮食及正常生活^[1-3]。临床上常用的治疗方法主要分为抗菌疗法、抗炎疗法、免疫调节治疗、麻醉及另类疗法等几大类,通过药膏、贴剂、含片、漱口水、外敷等方法局部给药^[4-5],但疗效均不显著。因此建立一个稳定可靠的口腔溃疡动物模型将为研究口腔溃疡的有效临床治疗提供良好的基础。

目前有关口腔黏膜溃疡动物模型的制备有多种方法,常见有免疫法^[6]、化疗法、化学烧灼法^[7-11]、氧自由基法^[12]、细菌感染诱导法^[13]、创伤法^[14]及放射法^[15-16,20]等,所选动物有兔^[7]、大鼠、豚鼠及金黄地鼠等^[17-18]。化学灼烧法因方法简便可靠在研究中使用最多,常用的试剂为冰醋酸和氢氧化钠^[8-11]。然而,关于化学灼烧法建立口腔溃疡模型报道中,化学试剂、浓度、处理部位不一,同一部位能否连续建立溃疡还不清楚。因此本研究采用控制变量法研究不同化学试剂、浓度、处理部位及同一部位建立溃疡次数对溃疡模型的影响,以期得到操作方法简便安全、能够标准化、模型结果稳定可靠、处理部位便于后续操作的口腔溃疡模型建立方法,为进一步研究口腔溃疡的有效临床治疗及给药方法奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物及试剂

8 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠 50 只,体重约 180 ~ 220 g,由大连医科大学 SPF 动物实验中心提供【SCXK(辽)2013-0003】并饲养,在室温 22 ~ 25℃,湿度 50%~60%,12 h 明暗交替条件下饲养。实验操作在大连医科大学 SPF 动物实验中心屏障动物实验设施进行【SYXK(辽)2013-0006】。所有操作均符合实验动物伦理学要求(伦理审批号:L2014035)。

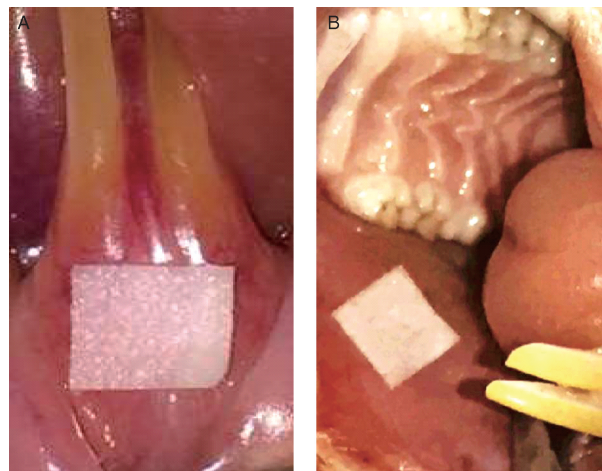
冰醋酸(天津市富宇精细化工有限公司,中国),制成 40%、50%、60% 浓度冰醋酸;NaOH 晶体(天津市富宇精细化工有限公司,中国)。

1.2 方法

1.2.1 化学灼烧法建立口腔溃疡模型

首先将 50 只 SD 大鼠按体重大小编号 1 ~ 50,

在统计分析软件中指定某一特定的种子数后产生对应的 50 个随机数,按随机数的大小顺序将 50 只大鼠均匀地分为 5 组,每组 10 只,分别以 10% 水合氯醛(3 mL/kg)腹腔注射麻醉后固定于操作台上,1 ~ 4 组为下切牙牙槽骨唇侧黏膜(以下简称唇侧黏膜)处理组(图 1 A);用无菌棉球干燥 SD 大鼠唇侧黏膜,并用无菌棉球隔湿,后将 3 mm × 3 mm 正方形滤纸片分别置于 40%、50% 及 60% 浓度冰醋酸 5 s 后取出,立即放置于干燥后的唇侧黏膜上,或将 3 mm × 3 mm 的 NaOH 晶体置于唇侧黏膜,维持 30 s 后取下滤纸片或 NaOH 晶体,用含生理盐水无菌棉球蘸拭处理部位,去除残余醋酸或 NaOH,观察记录处理部位即刻反应。第 5 组:采用 50% 浓度冰醋酸于 SD 大鼠单侧颊黏膜处建立溃疡模型(图 1 B)。二次灼烧组:对唇侧黏膜 50% 浓度冰醋酸处理组,待口腔溃疡愈合后,于原部位采用 50% 浓度冰醋酸再次处理 30 s,观察同一部位二次化学灼烧法建立口腔溃疡模型的效果。



注: A. 下切牙牙槽骨唇侧黏膜处理区; B. 颊侧黏膜处理区。

图 1 标准药物浸透滤纸片化学灼烧法建立口腔溃疡模型方法

Note. (A) Lower labial gingival mucosa. (B) Buccal mucosa.

Figure 1 Chemicals-soaked paper application for establishing an oral ulcer model in rats

1.2.2 肉眼观察

术后 48 h,观察记录溃疡形成情况,包括形成溃疡的出现率、溃疡变化、外形是否均一规则、炎症充血情况,是否符合人类口腔溃疡的临床特征。观察记录溃疡愈合情况及愈合时间,愈合标准为黏膜上

皮重新完全覆盖溃疡凹陷。

1.2.3 组织学观察

术后 48 h,于每组随机选取两只形成溃疡的 SD 大鼠,10% 水合氯醛(3 mL/kg)腹腔注射麻醉后切取溃疡部位边缘组织,4% 多聚甲醛固定液中固定 48 h 后,常规石蜡包埋,连续切片(7 μm)行 HE 染色,显微镜下观察每张切片溃疡部位视野的炎症细胞浸润情况、上皮及血管变化情况,是否符合人类口腔溃疡镜下特征。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示;愈合时间的比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表明差异具有显著性;出现率的比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 表明差异具有显著性。

2 结果

2.1 不同化学灼烧同一部位建立溃疡模型的出现率、肉眼观、愈合时间及镜下表现

不同化学灼烧形成溃疡模型的出现率及愈合时间的基本数据如表 1,可以看出唇侧黏膜 50%、60% 浓度冰醋酸处理组建立溃疡的出现率 100% (表 1,图 2 A),与 40% 浓度冰醋酸组及 NaOH 处理组相比差异无显著性($P > 0.05$),说明不同化学灼烧建立溃疡的出现率并无太大差别,均可用于溃疡模型的建立。不同浓度冰醋酸处理组,唇侧黏膜即刻反应相似,肉眼观差异无显著性,皆表现为轻微发红,表面变粗糙。相比之下,NaOH 处理组黏膜伤害较大,黏膜表面破溃出血,即刻形成不规则点状凹陷,周围黏膜发红。

表 1 各组溃疡出现率与愈合时间对比($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Comparison of ulcer formation rate and healing time of the models($\bar{x} \pm s, n = 10$)						
指标 Indexes	50% a(lm)	40% a(lm)	60% a(lm)	NaOH(lm)	50% a(bm)	二次灼烧 Second burn
出现率 Formation rate %	100	90	100	80	70	30
愈合时间/d Healing time/d	9.88 ± 0.58	9.43 ± 0.67	10.38 ± 0.88	12.42 ± 0.80	11.60 ± 0.89	4.00 ± 0.50

注:出现率比较:50% a(lm)与二次灼烧相比 $P < 0.05$,与其他组相比 $P > 0.05$;愈合时间比较:50% a(lm)与 40% a(lm)、60% a(lm)相比 $P > 0.05$,与其他组相比 $P < 0.05$ 。a,冰醋酸;lm,唇黏膜;bm,颊黏膜。

Note. Formation rate: 50% acetic acid lower labial gingival mucosa [a(lm)] group versus the second burn group ($P < 0.05$) and the other groups ($P > 0.05$). Healing time: 50% a(lm) group versus the 40% a(lm) and 60% a(lm) groups ($P > 0.05$) and the other groups ($P < 0.05$). bm, buccal mucosa.

2.2 相同化学灼烧法不同部位建立溃疡模型的出现率、肉眼观、愈合时间及镜下特点

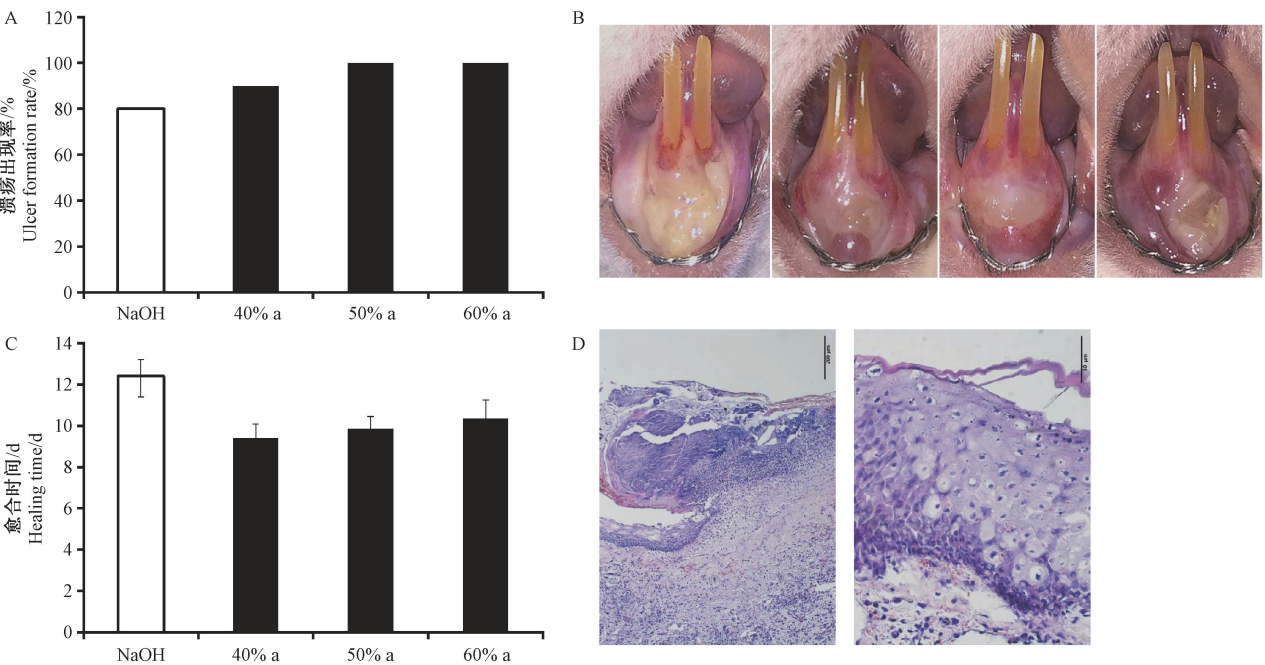
50% 浓度冰醋酸处理颊黏膜溃疡出现率要比唇侧黏膜低,但两者相比其差异无显著性($P > 0.05$)

唇侧黏膜化学烧灼法 48 h 后,各组皆有出现溃疡,其中不同浓度冰醋酸处理组均表现为中央凹陷、假膜覆盖、溃疡边缘红肿、刺激疼痛反应强烈。从溃疡形状看,50% 浓度冰醋酸处理组溃疡基本均呈规则圆形,平均直径约为 5 ~ 6 mm,而 40% 浓度冰醋酸组、60% 浓度冰醋酸组形成的溃疡形状不均一,呈不规则圆形,直径分别约为 4 ~ 5 mm 和 6 ~ 8 mm。NaOH 处理组溃疡不规则,中央凹陷,直径约为 8 ~ 10 mm,溃疡边缘红肿较为严重,刺激疼痛反应更为强烈(图 2B)。

溃疡的愈合时间是药物治疗有效性的关键指标,根据表 1 我们进一步可以看出 50% 浓度冰醋酸处理组溃疡平均愈合时间与 40% 和 60% 浓度冰醋酸处理组相比差异无显著性($P > 0.05$),接近人类口腔溃疡愈合时间,但明显低于 NaOH 处理组(图 2C),差异均具有显著性($P < 0.05$)。

化学烧灼法 48 h 后,HE 染色示:40%、50% 和 60% 冰醋酸处理的唇侧黏膜区镜下特点相似,表现为中央黏膜上皮脱落形成溃疡,表面炎性渗出物覆盖,周边黏膜上皮细胞内及细胞间水肿,毛细血管扩张、充血,血管内皮细胞肿胀,上皮内及血管周围有密集炎症细胞浸润,以淋巴细胞为主(图 2D)。40%、50% 和 60% 冰醋酸处理的唇侧黏膜区溃疡愈合类似,肉眼观溃疡凹陷重新由黏膜上皮覆盖,黏膜表面光滑,黏膜颜色较周围黏膜稍偏浅,质地稍偏韧,有小面积瘢痕形成,约半月后溃疡部位黏膜颜色及质地恢复正常。NaOH 处理组溃疡愈合后有较大面积瘢痕形成,溃疡区黏膜恢复正常需更长的时间。

(见表 1 和图 3 A),说明 50% 浓度冰醋酸处理颊黏膜也可用于溃疡模型的建立。颊黏膜酸处理后即刻反应与唇侧黏膜相似,处理 48 h 后溃疡不规则,中央凹陷,假膜覆盖、溃疡边缘略红肿、刺激疼痛反



注: A. NaOH、40%、50% 和 60% 冰醋酸(a)处理唇侧黏膜的溃疡出现率; B. NaOH、40%、50% 和 60% 冰醋酸处理 48 h 后溃疡区肉眼观; C. NaOH、40%、50% 和 60% 冰醋酸处理后溃疡平均愈合时间; D. 50% 冰醋酸处理 48 h 后溃疡区的组织学改变(左×10、右×40), 标尺=200 μm/50 μm。

图 2 不同化学灼烧法形成溃疡比较

Note. Sodium hydroxide pellets, and 40% , 50% , and 60% acetic acid, were applied to the lower labial gingival mucosa of Sprague Dawley rats. (A) Ulcer formation rate. (B) Ulcer appearance after 48 h at the lower labial gingival mucosa. (C) Healing time. (D) Histological presentation of the ulcer area (HE staining). Scale bars = 200 μm, 50 μm.

Figure 2 Comparison of the ulcer formation induced by different doses of chemicals

应强烈,直径约为 2.5 ~ 3 mm(图 3B)。颊黏膜区域溃疡平均愈合时间高于 50% 浓度冰醋酸处理唇侧黏膜组,差异有显著性($P < 0.05$)(表 1 和图 3C),颊黏膜溃疡组织镜下特点与唇侧黏膜溃疡类似,如前所述(图 3D)。

2.3 二次化学灼烧法同一部位建立溃疡模型的出现率、肉眼观及愈合时间统计分析

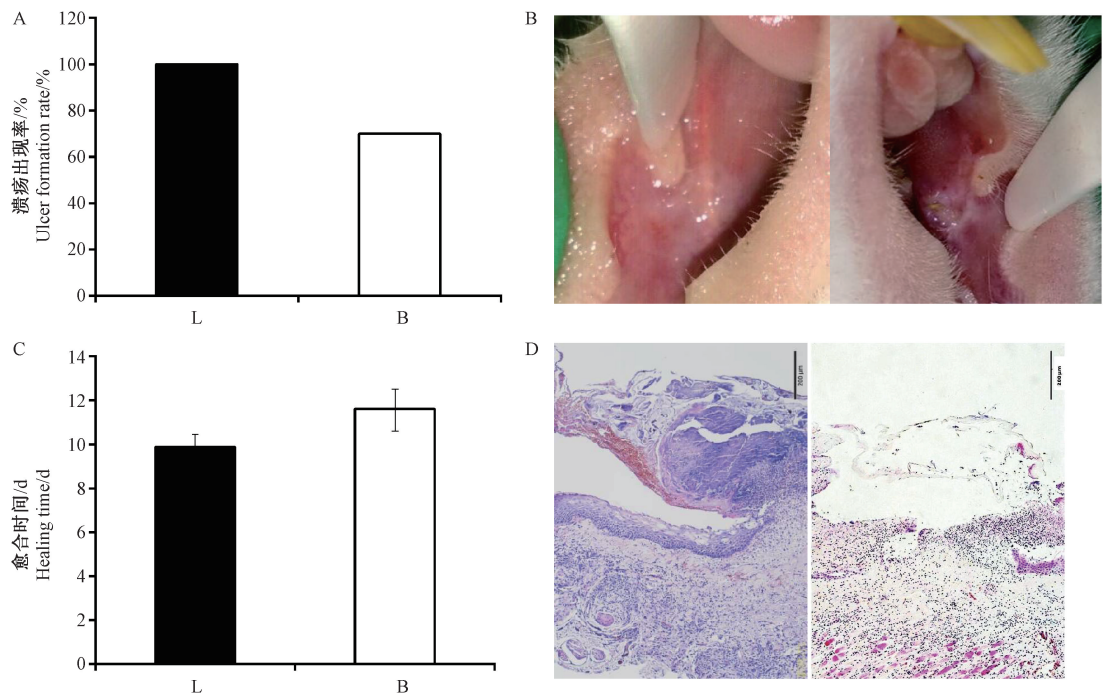
唇侧黏膜二次化学灼烧法溃疡出现率极低(图 4A),与第一次相比,差异具有显著性($P < 0.05$)(见表 1)。即使形成溃疡,形状也不规则,溃疡面积较小(直径约为 2 mm),边缘黏膜略红肿,刺激疼痛反应轻微(图 4B),平均愈合时间仅 4 d,与第一次相比差异具有显著性($P < 0.05$)(表 1 和图 4C),说明该区域短时间内不适合连续建立溃疡模型。

3 讨论

动物模型是研究疾病病因、机制、转归及治疗等的重要方法和手段。国内外对口腔溃疡动物模型的建立也做了大量的研究、探究和论证^[19]。免疫

法诱导口腔溃疡动物模型的机理可能是特异性蛋白作为抗原进入机体,产生了特异性抗体从而引发口腔黏膜免疫反应。该方法的缺点是耗时长,方法较复杂,口腔溃疡出现的部位不固定,不适用于均一化的对照实验,但适用于研究复发性阿弗他溃疡发生、发展的机制。化疗法建立口腔溃疡动物模型的表现与临床接近,具有一定的代表性,但在口腔溃疡的发生部位、发生时间、动物选择、药物种类、给药剂量及途径等方面还要进一步摸索。氧自由基法诱导口腔溃疡动物模型的最大缺点是动物全身毒性反应较重,在给药剂量方面需根据不同动物而选择合适的剂量,在药物筛选实验时需适当扩大样本量。细菌感染诱导法建立口腔溃疡动物模型常用于口腔内细菌、真菌感染性疾病及抗菌药物评价的动物模型,不适合用于口腔溃疡治疗方法的研究^[21]。

本实验溃疡模型的建立选用化学灼烧法,与其他方法相比具有试剂便取、方法简单、结果可控、操作安全的优点,且有采用 NaOH 和冰醋酸成功建立



注:A. 下切牙牙槽骨唇侧黏膜(L)和颊侧黏膜(B)形成的溃疡的出现率对比, $P > 0.05$;B. 化学烧灼法颊黏膜即刻反应(左)和48 h后(右)肉眼观;C. 唇侧黏膜(L)和颊侧黏膜(B)的溃疡平均愈合时间d对比, $P < 0.05$;D. 唇侧黏膜和颊侧黏膜形成的溃疡组织学($\times 10$)表现,标尺=200 μm 。

图3 唇侧和颊侧黏膜建立模型比较

Note. (A) The ulcer formation rate at the lower labial gingival mucosa (L) and the buccal mucosa (B) ($P > 0.05$). (B) Appearance of the buccal mucosa at 30 s and 48 h after chemical treatment. (C) The ulcer healing time at the lower labial gingival mucosa ($P < 0.05$). (D) Histological presentation of the ulcer area at the lower labial gingival mucosa (left) and the buccal mucosa (right). Scale bar = 200 μm .

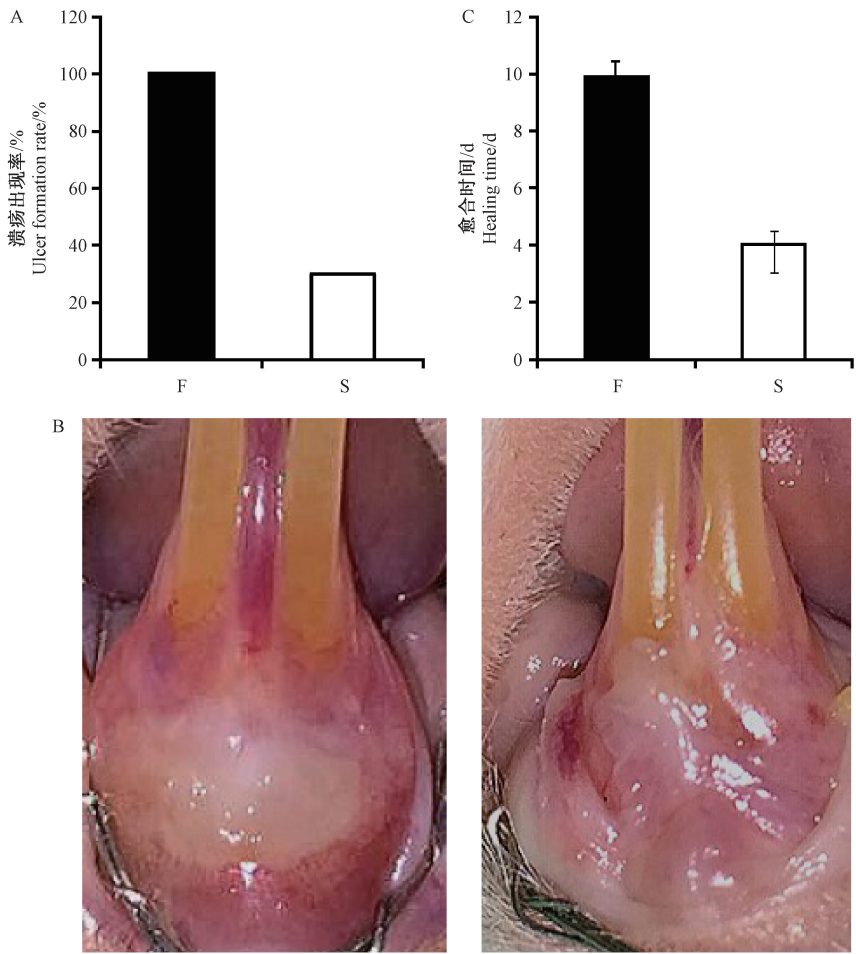
Figure 3 Comparison of the ulcers formed at the lower labial gingival mucosa and buccal mucosa

口腔溃疡的文献报道^[8-11,18]。模型动物选用SD大鼠较免更经济实惠,体型便于控制。在化学试剂的选用上,本实验表明冰醋酸较为温和,处理SD大鼠形成的口腔溃疡模型基本符合人类口腔溃疡的临床特征及病理特征,而NaOH处理后黏膜出血严重,伤害较大,且愈后形成瘢痕样组织较多,异于正常溃疡的愈合转归,可能是由于创伤过大而出现较重的创伤反应。我们的结果还证实40%浓度冰醋酸及60%浓度冰醋酸组溃疡模型欠规则,面积计算较为困难,不适合用于溃疡的治疗方法等疗效评价实验研究,而50%浓度是相对理想的浓度,形成的溃疡更规则,便于比较。40%浓度冰醋酸组溃疡形状不规则,可能与其浓度较低,受唾液的影响较大,对组织损伤较小有关;而60%浓度冰醋酸可能由于其浓度较高,处理过程中滤纸片上的冰醋酸更易扩散到周围黏膜组织,周围组织被灼伤形成溃疡而导致边界不规则。在处理部位上,本实验选用了靠近牙龈的角化黏膜和其下方的非角化黏膜组成的下切

牙牙槽骨唇侧黏膜和由非角化黏膜组成颊黏膜。虽然人类口腔溃疡多发生于颊、舌等非角化黏膜上,但也可见于牙龈等角化黏膜上,其临床表现和病理表现相似,且发生于人类口腔不同部位溃疡的治疗方法并无太大差异,因此下切牙牙槽骨唇侧黏膜溃疡模型也可用于溃疡治疗方法的研究。且下切牙牙槽骨唇侧黏膜组相比于颊黏膜组具有溃疡形状规则,视野暴露佳,方便操作,视觉误差最小等优点,便于进一步实验测量溃疡面积、获取影像资料等操作。而颊黏膜形成的溃疡不规则可能与颊黏膜容易变形,暴露不佳等影响实验操作有关。

此外我们发现SD大鼠溃疡区愈合后短期再次使用冰醋酸处理,溃疡形成率极低,且形成的溃疡形态不规则,面积小,愈合时间短,肉眼可见有瘢痕样组织出现,原因不清,可能是由于溃疡愈合后短时间内该区形成的新组织耐受性较高,提示同一区域短期内不适合连续二次建立溃疡模型。

当然,化学烧灼造成的黏膜溃疡与临床复发性



注:A. 一次建立模型(F)和二次建立模型(S)形成溃疡的出现率对比, $P < 0.05$;B. 一次建立模型和二次建立模型形成溃疡的肉眼观;C. 一次建立模型(左)和二次建立模型(右)形成溃疡的平均愈合时间对比, $P < 0.05$ 。

图4 下切牙牙槽骨唇侧黏膜二次化学烧灼建立溃疡模型

Note. (A) Comparison of the ulcer formation rate between the first (F) and second (S) modeling ($P < 0.05$). (B) The appearance of ulcers from F and S. (C). The ulcer healing time of F (left) and S (right) ($P < 0.05$).

Figure 4 Repeated establishment of an ulcer model at the lower labial gingival mucosa

阿弗他溃疡的形成机制不同,该模型不适合用于复发性阿弗他溃疡的机制研究,但形成的溃疡表现类似,可用于治疗效果的评价。总之,本实验表明化学灼烧法建立口腔溃疡与试剂、部位及处理次数相关,溃疡模型的稳定性与试剂、部位及冰醋酸的浓度有关联,冰醋酸的浓度过高或过低均不能获得稳定的溃疡模型。SD大鼠下切牙牙槽骨唇侧黏膜处采用50%浓度冰醋酸处理30 s的方法获得的口腔溃疡,具有形状规则、愈合时间稳定及方便后续实验操作等优点,是用于评价口腔溃疡治疗效果的理想模型方案。

参 考 文 献(References)

[1] Kakoei S, Pardakhty A, Hashemipour MA, et al. Comparison of the pain relief of amitriptyline mouthwash with Benzydamine in oral mucositis [J]. J Dent (Shiraz), 2018, 19(1): 34-40.

[2] Nemes J, Jenei Á, Márton I. Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy[J]. Orv Hetil, 2018, 159(13):495-502.

[3] 王金龄 闫志敏. 微波联合康复新液治疗创伤性口腔溃疡的临床研究[J]. 中国医药导报,2012,9(34):64-65

Wang JL, Yan ZM. Clinical research of treating traumatic oral ulcer with microwave and Kangfuxin Liquid [J]. Chin Med Herald, 2012, 9(34):64-65.

[4] 陈琪,罗程,陈红,等. 口腔溃疡动物模型研究进展 [J]. 四川医学,2015,36(2):234-236.

Chen Q, Luo C, Chen H, et al. Research progress in animal models of oral ulcer[J]. Sichuan Med J, 2015, 36(2): 234-236.

[5] 孙晓爽,何虹,刘巍,等. 常见口腔粘膜病动物模型研究进展 [J]. 口腔医学,2018,38(4):380-384.

Sun XS, He H, Liu W, et al. Research progress of animal models of common oral mucosal diseases [J]. Stomatology,

- 2018, 38(4): 380–384.
- [6] Xie L, Zhong X, Liu D, et al. The effects of freeze-dried *Ganoderma lucidum* mycelia on a recurrent oral ulceration rat model [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 511.
- [7] Lee DY, Kim HB, Shim IK, et al. Treatment of chemically induced oral ulcer using adipose-derived mesenchymal stem cell sheet [J]. J Oral Pathol Med, 2017, 46(7): 520–527.
- [8] Hitomi S, Ono K, Yamaguchi K, et al. The traditional Japanese medicine hangeshashinto alleviates oral ulcer-induced pain in a rat model [J]. Arch Oral Biol, 2016, 66: 30–37.
- [9] Sander AL, Jakob H, Sommer K, et al. Cytochrome P450-derived epoxyeicosatrienoic acids accelerate wound epithelialization and neovascularization in the hairless mouse ear wound model [J]. Langenbecks Arch Surg, 2011, 396(8): 1245–1253.
- [10] Karavana Hizarcioğlu SY, Sezer B, Güneri P, et al. Efficacy of topical benzydamine hydrochloride gel on oral mucosal ulcers: an in vivo animal study [J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2011, 40(9): 973–978.
- [11] 姚成沈, 敏鹤, 阮善明. 口腔溃疡动物模型的建立 [J]. 山西中医, 2014, 30(4): 46–47.
- Yao CS, Shen MH, Ruan SM. Prepared study on model rats with oral apthae [J]. Shanxi J TCM, 2014, 30(4): 46–47.
- [12] 冯天明, 杨明聪, 潘兰兰, 等. 低频超声联合曲安奈德对金黄色地鼠颊黏膜溃疡愈合的影响 [J]. 上海口腔医学, 2017, 26(4): 379–383.
- Feng TM, Yang MC, Pan LL, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound combined with triamcinolone acetonide on oral mucosal ulcer healing in syrian hamster [J]. Shanghai J Stom, 2017, 26(4): 379–383.
- [13] Santarelli A, Mascitti M, Galeazzi R, et al. Oral ulcer by *Sphingomonas paucimobilis*: first report [J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2016, 45(10): 1280–1282.
- [14] Wang X, Tang Y, Shen R, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) optimizes oral traumatic ulcer healing of mice by reducing inflammation [J]. Cytokine, 2017, 99: 275–280.
- [15] Dorr W, Spekl K, Farrell CL. Amelioration of acute oral mucositis by keratinocyte growth factor: fractionated irradiation [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(1): 245–251.
- [16] Maria OM, Shalaby M, Syme A, et al. Adipose mesenchymal stromal cells minimize and repair radiation induced oral mucositis [J]. Cytotherapy, 2016, 18(9): 1129–1145.
- [17] 张艳丽, 张建海. 重组人表皮生长因子治疗儿童口腔溃疡疗效评价 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(2): 90–91.
- Zhang YL, Zhang JH. Effect evaluation of recombinant human epidermal growth factor in the treatment of dental ulcer of children [J]. Chin Med Herald, 2013, 10(2): 90–91.
- [18] 葛良鹏, 魏泓. 大鼠糖尿病溃疡动物模型的初步研究 [J]. 中国实验动物学报, 2005, 13(2): 88–90.
- Ge LP, Wei H. A preliminary study on rat model of diabetic ulcers [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2005, 13(2): 88–90.
- [19] Hitomi S, Ono K, Miyano K, et al. Novel methods of applying direct chemical and mechanical stimulation to the oral mucosa for traditional behavioral pain assays in conscious rats [J]. J Neurosci Methods, 2015, 239: 162–169.
- [20] Maria OM, Syme A, Eliopoulos N, et al. Single-dose radiation-induced oral mucositis mouse model [J]. Front Oncol, 2016, 6: 154.
- [21] Cavalcante GM, Sousa de Paula RJ, Souza LP, et al. Experimental model of traumatic ulcer in the cheek mucosa of rats [J]. Acta Cir Bras, 2011, 26(3): 228–234.

[收稿日期] 2018–05–15