

基于网络药理学探讨灯心草治疗复发性口腔溃疡的作用机制

谢小萍, 相晨晴, 余磊, 张志君, 陈林枫*

湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁

收稿日期: 2025年3月18日; 录用日期: 2025年4月28日; 发布日期: 2025年5月16日

摘要

目的: 基于网络药理学和分子对接技术探究灯心草(*Juncus effusus* L.)治疗复发性口腔溃疡(Recurrent oral ulcer, ROU)的分子机制。方法: 通过TCMSP、GeneCards和OMIM数据库预测灯心草活性成分与ROU相关靶点; 利用Cytoscape 3.10.2软件构建“灯心草-成分-靶点-复发性口腔溃疡”网络及蛋白质相互作用(PPI)网络; 采用R 4.4.1软件进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析; 通过PyMOL 3.0.4和AutoDock Vina 1.5.7软件进行分子对接验证。结果: 筛选出灯心草中13个活性成分及ROU相关2540个靶点, 其中成分与疾病的共同靶点73个。GO和KEGG富集分析显示, 靶点与炎症反应调控、氧化应激过程相关, 主要涉及PI3K-AKT及IL-17信号通路。分子对接分析表明, 核心成分与EGFR、MMP9、TP53、JUN、IL-6、CASP3、AKT1等靶点结合能均小于-5 kcal/mol, 表明灯心草的成分靶点与ROU的核心靶点有强亲和力。结论: 灯心草可能通过木犀草素和菲类成分靶向结合MMP9、TP53、JUN、IL-6、AKT1, 调控PI3K-AKT及IL-17通路, 抑制炎症因子释放、减轻氧化损伤并促进黏膜修复, 从而治疗ROU。

关键词

灯心草, 复发性口腔溃疡, 网络药理学, 分子对接

Network Pharmacology-Based Exploration of the Mechanism of *Juncus effusus* in Treating Recurrent Oral Ulcer

Xiaoping Xie, Chenqing Xiang, Lei She, Zhijun Zhang, Linfeng Chen*

School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

Received: Mar. 18th, 2025; accepted: Apr. 28th, 2025; published: May 16th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 谢小萍, 相晨晴, 余磊, 张志君, 陈林枫. 基于网络药理学探讨灯心草治疗复发性口腔溃疡的作用机制[J]. 中医学, 2025, 14(5): 1939-1948. DOI: 10.12677/tcm.2025.145289

Abstract

Objective: To explore the molecular mechanisms of *Juncus effusus* L. in the treatment of recurrent oral ulcer (ROU) based on network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods:** Active components of *Juncus effusus* and ROU-related targets were predicted using the TCMSP, GeneCards, and OMIM databases. The “herb-compound-target-ROU” network and protein-protein interaction (PPI) network were constructed using Cytoscape 3.10.2. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed using R 4.4.1. Molecular docking validation was conducted using PyMOL 3.0.4 and AutoDock Vina 1.5.7. **Results:** A total of 13 active components of *Juncus effusus* and 2,540 ROU-related targets were identified, with 73 overlapping targets between the components and the disease. GO and KEGG enrichment analyses revealed that the targets were associated with the regulation of inflammatory responses and oxidative stress processes, primarily involving the PI3K-AKT and IL-17 signaling pathways. Molecular docking analysis demonstrated that the core components exhibited strong binding affinities (binding energy < -5 kcal/mol) with key targets such as EGFR, MMP9, TP53, JUN, IL-6, CASP3, and AKT1, indicating robust interactions between the components of *Juncus effusus* and the core targets of ROU. **Conclusion:** *Juncus effusus* may exert therapeutic effects on ROU through luteolin and phenanthrene components targeting MMP9, TP53, JUN, IL-6, and AKT1, thereby regulating the PI3K-AKT and IL-17 pathways, suppressing inflammatory cytokine release, alleviating oxidative damage, and promoting mucosal repair.

Keywords

Juncus effusus, Recurrent Oral Ulcer, Network Pharmacology, Molecular Docking

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

复发性口腔溃疡(Recurrent oral ulcer, ROU)又称复发性阿弗他溃疡, 是一种常见疾病, 全球发病率达5%~25%, 它以口腔黏膜间歇性出现的疼痛性溃疡为特征, 显著影响患者生活质量[1]。中医将复发性口腔溃疡归为“口疮”, 认为“心脾积热”为主要病机。其表现为心火亢盛、脾失健运, 邪热上攻口舌, 导致黏膜红肿溃烂[2]。心脾郁热内蕴可引发口舌生疮, 症状时发时缓, 导致溃疡反复发作[3]。临床研究表明, 其病因与外伤、感染、过敏等多种因素有关, ROU 具有易复发的特点, 难以彻底治疗[4] [5]。运用糖皮质激素联合免疫抑制药物[6], 是目前常规疗法, 长期使用会导致细菌感染数量增加, 甚至导致激素依赖和黏膜萎缩[7], 亟需探索更安全有效的治疗策略。

灯心草(*Juncus effusus* L.)性味甘淡、微寒, 归心、肺、小肠经, 作为传统中药, 在《本草纲目》中记载“降心火, 利小肠”[8]。现代研究证实其富含黄酮类、菲类、苷类等成分, 这些成分具有显著抗炎及促进伤口愈合作用[9] [10]。近年民族药理学进一步研究发现, 灯心草提取物可通过降低促炎因子减缓口腔溃疡黏膜炎症[11]。现有研究多聚焦于灯心草单一活性成分, 难以全面阐释其作用机制, 且缺乏灯心草对 ROU 的分子网络调控证据。

相较于传统单靶点研究模式, 网络药理学能够系统解析活性成分与疾病靶点的相互作用网络, 还能识别关键调控通路[12]。本研究基于网络药理学方法, 结合分子对接与通路富集分析, 首次系统揭示灯心

草治疗 ROU 的多层次作用机制，为灯心草的研究提供理论依据。

2. 材料与方法

2.1. 成分与疾病的靶点获取

通过 TCMSP 数据库检索灯心草活性成分，以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为筛选标准，使用 UniProt 标准化其基因名称。以 “recurrent oral ulcer” 为关键词，在 GeneCards 和 OMIM 数据库中查询疾病靶点，获取 socre 值大于中位数的基因。

2.2. 网络构建

Cytoscape 3.9.1 构建成分 - 靶点 - 疾病网络，使用 CytNCA 模块聚类各节点，对节点的关系进行分析，推测灯心草中的核心成分。

2.3. 蛋白互作网络(PPI)建立

将灯心草治疗复发性口腔溃疡的靶点，导入蛋白互作网络 STRING 数据库，设置高置信度(>0.7)，获取蛋白互作网络(PPI)数据，在 Cytoscape 平台绘制 PPI 网络图。

2.4. 富集分析

使用 R 语言，对灯心草治疗复发性口腔溃疡作用靶点进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路进行分析，设置 $p < 0.05$ 与 $q < 0.05$ 为检验显著性的筛选条件，GO 生物学过程(BP)，细胞组成(CC)，分子功能(MF)分别取前 10 条目，KEGG 通路取前 20 条目。

2.5. 分子对接分析

在 Uniprot 数据库中查找靶点对应的 Homo 蛋白名称，并通过 RCSB Protein Data Bank 数据库获得蛋白结构，PyMOL 软件处理结构的水分子以及配体小分子，借助 Autodock tool 软件对蛋白加氢得到受体 pbdqt 格式文件。运用 Pubchem 数据库得到各成分的 2D 结构，使用 Chem3D22.0.0 软件优化构象，借助 Autodock tool 得到配体 pbdqt 格式文件，采用 Autodock vina 结合 R 语言进行小分子配体和蛋白分子对接模拟。

3. 结果

3.1. 成分与疾病的靶点获取

通过 TCMSP 数据库，从灯心草中得到 17 个化学成分，主要包括黄酮类和菲类成分(表 1)，与活性成分相关的靶点 687 个。通过 GeneCards 和 OMIM 数据库获得基因，得到 ROU 靶点 2540 个。通过交集灯心草的作用靶点与复发性口腔溃疡的靶点，去除重复基因后，获得 73 个共同靶点，作为治疗 ROU 的潜在靶点，详见韦恩图(图 1)。

Table 1. Chemical composition table of *Juncus effusus*
表 1. 灯心草的化学成分表

Mol ID	Molecule Name	中文名	OB(%)	DL
MOL000296	hederagenin	常春藤皂苷元	36.91	0.75
MOL000359	sitosterol	β -谷甾醇	36.91	0.75
MOL000006	luteolin	木犀草素	36.16	0.25

续表

MOL006149	7-hydroxy-8-methyl-4-vinyl-9,10-dihydrophenanthrene-1-carboxylic acid	7-羟基-8-甲基-4-乙烯基-9,10-二氢菲-1-羧酸	56.99	0.27
MOL007895	2,8-dihydroxy-1,7-dimethyl-6-ethenyl-10,11-dihydrodibenz[b,f]-oxepin	2,8-二羟基-1,7-二甲基-6-乙烯基-10,11-二氢二苯并[b,f]氧杂环庚烯	58.95	0.27
MOL007898	1,8-dimethyl-4-vinyl-9,10-dihydrophenanthrene-2,7-diol	1,8-二甲基-4-乙烯基-9,10-二氢菲-2,7-二醇	42.1	0.23
MOL007899	2,8-dihydroxy-1,6-dimethyl-5-ethenyl-9,10-dihydrophenanthrene	2,8-二羟基-1,6-二甲基-5-乙烯基-9,10-二氢菲	35.77	0.23
MOL007904	dehydroeffusal	去氢灯心草酚	79.55	0.21
MOL007905	5-(1-methoxyethyl)-2,6-dihydroxy-1,7-dimethyl-9,10-dihydrophenanthrene	5-(1-甲氧基乙基)-2,6-二羟基-1,7-二甲基-9,10-二氢菲	35.77	0.29
MOL007907	3,7-dihydroxy-2,8-dimethyl-9,10-dihydrophenanthrene-4-carbaldehyde	3,7-二羟基-2,8-二甲基-9,10-二氢菲-4-甲醛	40.49	0.23
MOL007908	7-hydroxy-2-methoxy-1,8-dimethyl-9,10-dihydrophenanthrene-4-carbaldehyde	7-羟基-2-甲氧基-1,8-二甲基-9,10-二氢菲-4-甲醛	60.42	0.26
MOL007910	1-methyl-5-vinyl-9,10-dihydrophenanthrene-2,7-diol	1-甲基-5-乙烯基-9,10-二氢菲-2,7-二醇	56.43	0.2
MOL007911	juncunol	灯心草酚	35.57	0.2
MOL007912	1-(3,7-dihydroxy-2,8-dimethyl-9,10-dihydrophenanthren-4-yl) ethanone	1-(3,7-二羟基-2,8-二甲基-9,10-二氢菲-4-基)乙酮	44.72	0.26
MOL007915	1-hydroxyethyl)-2,6-dihydroxy-1,7-dimethyl-9,10-dihydrophenanthrene	1-(1-羟乙基)-2,6-二羟基-1,7-二甲基-9,10-二氢菲	42.31	0.26
MOL007917	8-hydroxy-2-methoxy-1,6-dimethyl-5-ethenyl-9,10-dihydrophenanthrene	8-羟基-2-甲氧基-1,6-二甲基-5-乙烯基-9,10-二氢菲	32.62	0.26
MOL007918	2-hydroxy-7-methoxy-1,8-dimethyl-5-ethenyl-9,10-dihydrophenanthrene	2-羟基-7-甲氧基-1,8-二甲基-5-乙烯基-9,10-二氢菲	43.49	0.26



Figure 1. Venn diagram of common targets between *Juncus effusus* and the disease
图 1. 灯心草与疾病的共同靶点韦恩图

3.2. 网络构建

使用 Cytoscape 平台构建灯心草成分和靶点的交互网络(图 2), 包含 86 个节点与 193 条边, 经 degree 值知其中关键化合物为木犀草素(luteolin, MOL000006)、4-乙烯基-7-甲氧基-3,8-二甲基-9,10-二氢菲-1-醇(4-ethenyl-7-methoxy-3,8-dimethyl-9,10-dihydrophenanthren-1-ol, MOL007917)、5-乙烯基-7-甲氧基-1,8-二甲基-9,10-二氢菲-2-醇(5-ethenyl-7-methoxy-1,8-dimethyl-9,10-dihydrophenanthren-2-ol, MOL007918)、2,8-二

羟基-1,6-二甲基-5-乙烯基-9,10-二氢菲(2,8-dihydroxy-1,6-dimethyl-5-ethenyl-9,10-dihydrophenanthrene, MOL007899)、1,8-二甲基-4-乙烯基-9,10-二氢菲-2,7-二醇(1,8-dimethyl-4-vinyl-9,10-dihydrophenanthrene-2,7-diol, MOL007898) 5 个活性成分。

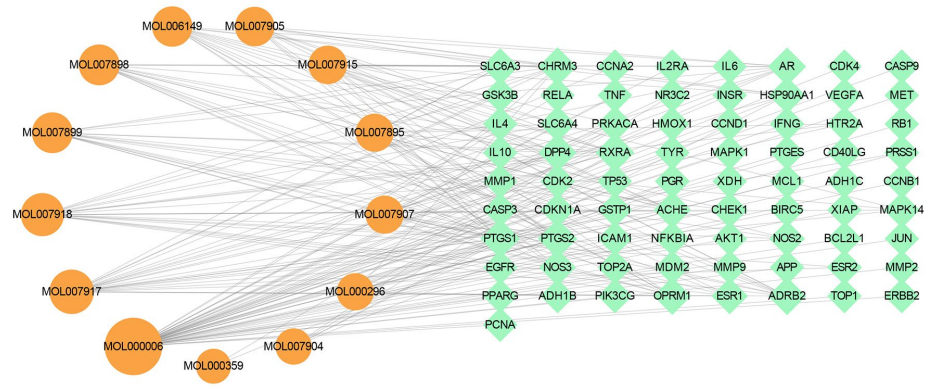


Figure 2. Network diagram of *Juncus effusus*-active components-targets-ROU
图 2. 灯心草 - 活性成分 - 作用靶点 - 复发性口腔溃疡网络图

3.3. 蛋白互作网络(PPI)建立

PPI 网络 String 分析显示 CASP3、JUN、TP53 等核心靶点形成高置信度互作模块(图 3)。将 PPI 网络数据导入 Cytoscape3.10.2, 绘制得到靶点网络图子网络 a (图 4), 包含 70 个节点, 471 条边。根据 BC、CC、DC、EC、LAC、NC 参数, 依次筛选出大于对应的中位值的靶点, 逐步得到网络关系图子网络 b、子网络 c, 筛选出前 7 位核心基因 EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor, 表皮生长因子受体)、MMP9(Matrix Metalloproteinase 9, 基质金属蛋白酶 9)、TP53 (Tumor Protein p53, 肿瘤蛋白 p53)、JUN(Transcription Factor AP-1, 转录因子 AP-1), IL6 (Interleukin 6, 白细胞介素 6)、CASP3 (Caspase 3, 半胱天冬酶 3)、AKT1 (AKT serine/threonine kinase 1, AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1) (表 2)。

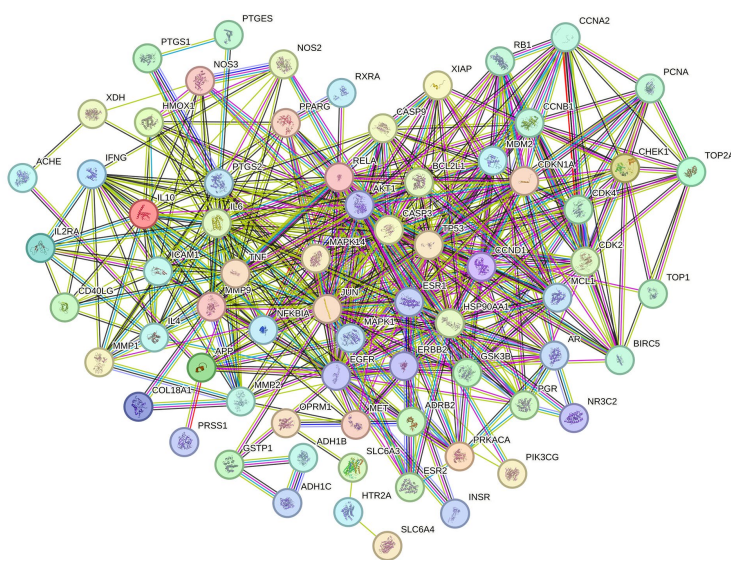


Figure 3. Protein-Protein Interaction Network
图 3. PPI 网络图

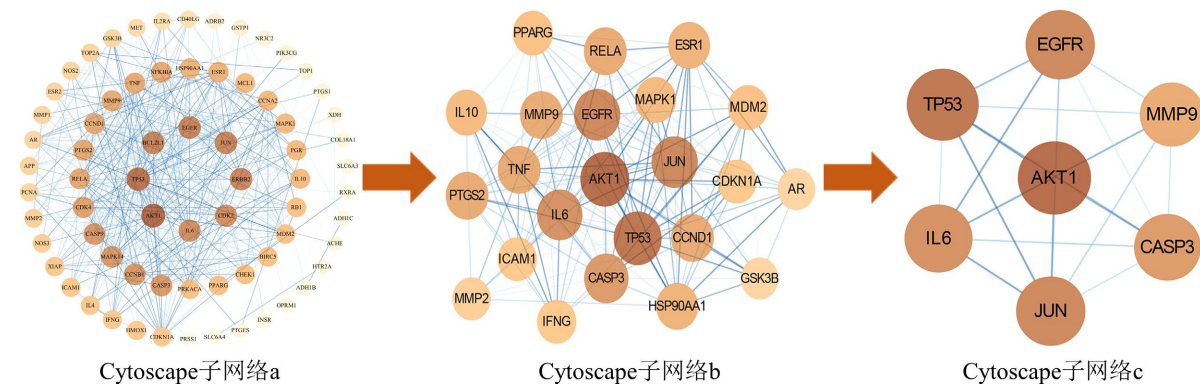


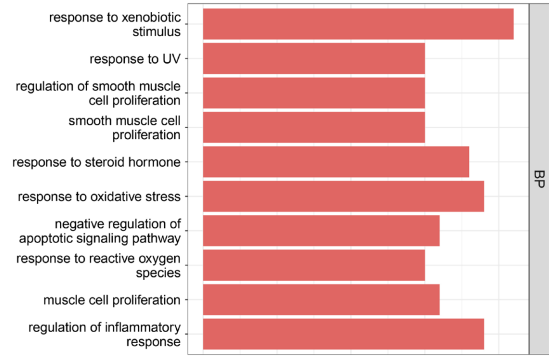
Figure 4. Key genes screened by CytoNCA for *Juncus effusus* in treating ROU
图 4. 灯心草治疗 ROU CytoNCA 筛选关键基因

Table 2. Topological parameters of the first seven targets in the PPI network
表 2. PPI 网络的前 7 位靶点的拓扑参数

Name	Betweenness	Closeness	Degree	Eigenvector	LAC	Network
EGFR	17.26204906	0.88	19	0.262241185	12.10526316	17.11446944
MMP9	5.976334776	0.75862069	15	0.216789722	10.8	12.77648463
TP53	24.51125541	0.956521739	21	0.281860173	12.76190476	20.33270577
JUN	16.41356421	0.88	19	0.260034919	12.10526316	17.36244328
IL6	10.88347763	0.846153846	18	0.253727913	12.22222222	16.32585919
CASP3	13.61515152	0.814814815	17	0.235240981	10.82352941	14.11767261
AKT1	28.93030303	1	22	0.290797621	13	22

3.4. 富集分析

GO 富集筛选得到生物过程、细胞组成、分子功能各前 10 条目, 见图 5。生物过程主要涉及外源性物质刺激应答(response to xenobiotic stimulus)、氧化应激反应(response to oxidative stress)、炎症反应调控(regulation of inflammatory response); 细胞组成包括膜筏(membrane raft)、膜微区(membrane microdomains)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶复合体(serine/threonine protein kinase complex)等; 分子功能主要有激酶调节活性(kinase regulator activity)、蛋白激酶调节活性(protein kinase regulator activity)、泛素样蛋白连接酶结合(ubiquitin-like protein ligase binding)等。灯心草治疗复发性口腔溃疡的 KEGG 通路的前 20 条涉及到癌症、免疫、炎症以及耐药性相关通路, 如图 6 所示, 最重要的为 PI3K-AKT(磷脂酰肌 3-激酶-蛋白激酶 B)信号通路。



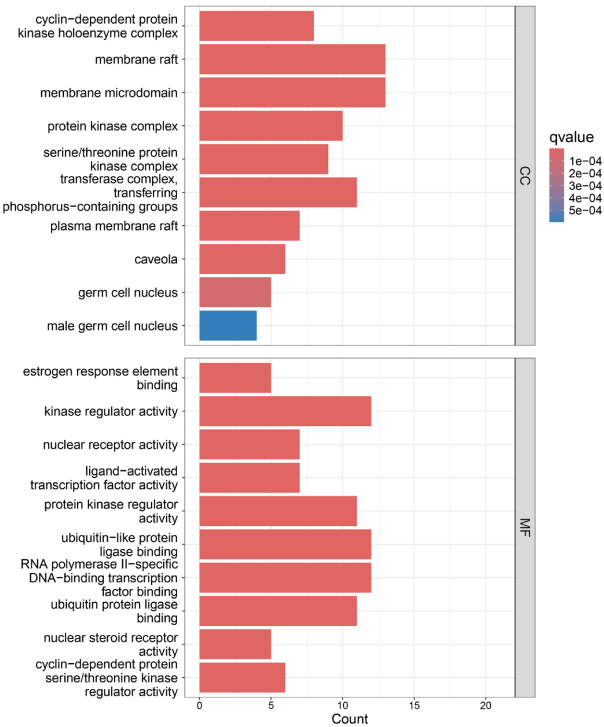


Figure 5. GO bar chart
图 5. GO 柱状图

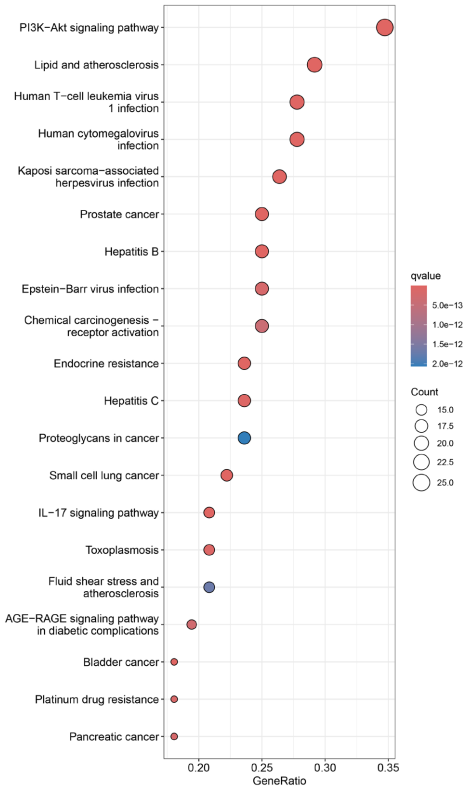


Figure 6. KEGG bubble chart
图 6. KEGG 气泡图

3.5. 分子对接分析

将 PPI 网络中前 7 个蛋白和筛选出的前 5 个活性成分展开分子对接，其蛋白信息和结合能数据如表 3、图 7 所示，结合能 < -5 kcal/mol，表明对接均结合稳定。其中活性成分 2,8-二羟基-1,6-二甲基-5-乙烯基-9,10-二氢菲小分子配体对接 JUN 蛋白受体，木犀草素小分子配体对接 JUN 蛋白受体，结合能 < -9 kcal/mol，具有强的亲和力。

Table 3. Molecular docking protein information table

表 3. 分子对接蛋白信息表

Gene	Protein name	PDB ID
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	1M14
MMP9	Matrix Metalloproteinase 9	1ITV
TP53	Tumor Protein p53	2G3R
JUN	Transcription Factor AP-1 Subunit c-Jun	1JNM
IL6	Interleukin 6	1ALU
CASP3	Caspase 3	2CNN
AKT1	AKT Serine/Threonine Kinase 1	1H10

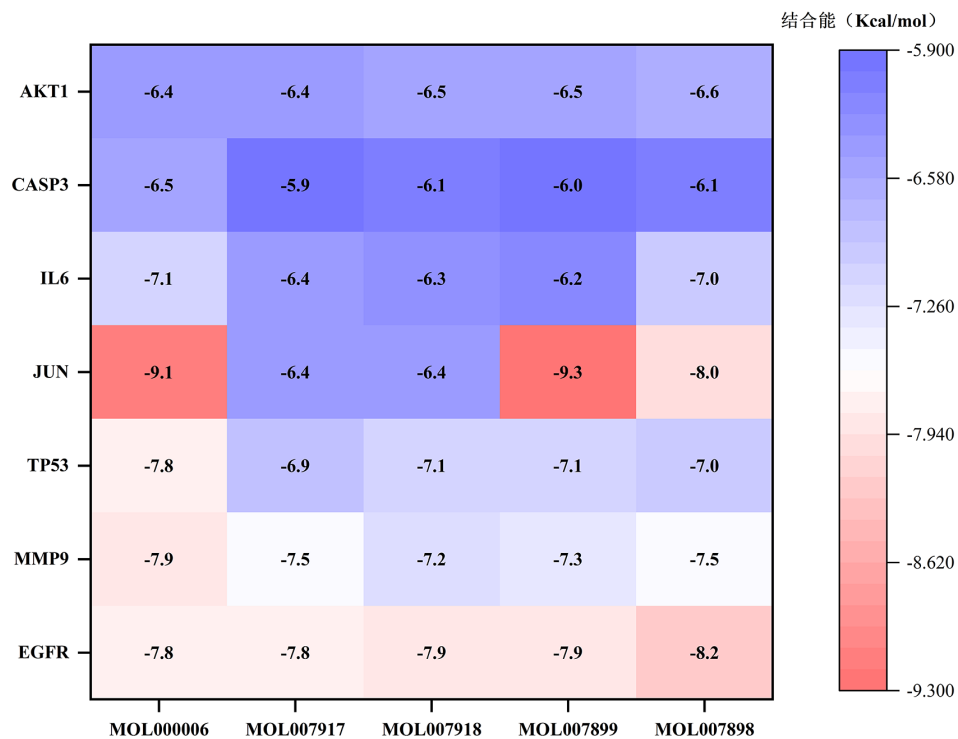


Figure 7. Molecular docking binding energy heatmap

图 7. 分子对接结合能热图

4. 讨论

复发性口腔溃疡发病过程与口腔黏膜炎症、氧化应激及上皮细胞凋亡-增殖失衡有关。除了传统中医“心脾积热”病机，现代医学认为，ROU 与炎症因子失衡及 T 细胞极化异常导致的免疫失常有密切联系 [13]。IL-6 等促炎因子在溃疡局部显著升高，导致黏膜上皮细胞凋亡及中性粒细胞浸润 [14] [15]。Treg 细

胞比例下降, Th17 细胞扩增, 打破免疫耐受, 引发自身免疫攻击, 免疫稳态失调进一步导致口腔粘膜炎症[16]。此外, 该病还与基因多态性驱动个体差异、口腔菌群失调与机会致病菌增殖、营养缺乏、激素以及心理因素等多因素交互作用[17]。

灯心草传统功效以清心火为主, 与“心脾积热”病机高度契合。现代研究证实, 炎症和氧化应激是 ROU 的核心病理环节, 与“心脾积热”的“热、毒、瘀”特征相关[18]。木犀草素具有抗炎、抗氧化的作用, 研究表明, 木犀草素通过调节核因子 E2 相关因子 2 和核因子- κ B, 抑制促炎细胞因子的产生, 进而恢复 Th17/Treg 细胞平衡, 减轻口腔黏膜损伤[19]。在成分-靶点网络图中, 木犀草素与 7 个核心靶点 (EGFR/IL6/TP53/JUN/MMP9/AKT1/CASP3) 直接连接, 度值占比最大; 分子对接结果显示, 木犀草素与各个核心靶点的结合能 ≤ -7.8 kcal/mol, 表明木犀草素可能是治疗 ROU 的核心成分。2,8-二羟基-1,6-二甲基-5-乙烯基-9,10-二氢菲是一种二氢菲类化合物, 菲类衍生物在体外抗炎实验中可抑制 NO 产生[20]。2,8-二羟基-1,6-二甲基-5-乙烯基-9,10-二氢菲在成分-靶点网络图中它通过“多对多”模式调控 CASP3 和 AKT1; 它与核心靶点对接稳定(结合能 ≤ -5.9 kcal/mol), 表明该成分是治疗 ROU 的潜在成分。

PPI 网络提示核心蛋白为 EGFR、MMP9、TP53、JUN、IL-6、CASP3、AKT1, 其中, IL-6 由巨噬细胞和 T 细胞产生, 在炎症和免疫反应中发挥核心作用。MMP9 参与细胞外基质降解, 在伤口愈合过程中被激活, 并在炎症细胞、角质形成细胞表达, 与炎症和肿瘤转移相关[21]; TP53、JUN 为转录因子, 与免疫炎症密切相关[22][23]。AKT1 是 PI3K/AKT 信号转导通路的核心激酶之一, 参与调控细胞增殖和代谢。这些表明 PPI 网络筛选出的靶点都与 ROU 密切相关。

GO 富集分析提示灯心草可能通过激酶、泛素连接酶调控蛋白, 参与口腔炎症、氧化应激等生物过程, 从而调节免疫和炎症细胞因子的稳态。KEGG 通路富集分析涉及到癌症、免疫、炎症以及耐药性等多种疾病和生物过程, 揭示了复发性口腔溃疡受到多个靶点、生物过程交互调控。PI3K/AKT 信号通路, 在炎症、免疫性疾病、癌症中发挥重要作用。PI3K/AKT 的激活, 上调血清中促炎因子, 导致难愈性溃疡创面[24]。在 IL-17 信号通路中, IL-17 通过靶细胞表面受体介导的信号传导, 可诱导促炎细胞因子的过度生成, 进而引发病理性组织增殖及持续性炎性损伤[25]。推测木犀草素作用于 IL-17, 从而下调 IL-6 等促炎因子水平来减轻炎性损伤, 木犀草素还可能抑制 AKT1 激酶磷酸化, 阻断下游 NF- κ B 的激活来减少炎症反应。灯心草中 2,8-二羟基-1,6-二甲基-5-乙烯基-9,10-二氢菲等菲类成分, 可能会通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶的激活, 来实现口腔溃疡的治疗。

本研究揭示了灯心草成分-ROU 病因机制-信号通路之间关系。通过网络药理和分析对接初步地阐明了 ROU 的潜在机制, 提示灯心草治疗复发性口腔溃疡, 潜在成分为木犀草素、2,8-二羟基-1,6-二甲基-5-乙烯基-9,10-二氢菲等; 调控靶点为 EGFR、MMP9、TP53、JUN、IL-6、CASP3、AKT1; 作用方式和炎症、免疫、氧化应激密切相关, 影响病理的通路涉及 PI3K-AKT 和 IL-17 等。灯心草治疗 ROU 的确切作用机制有待进一步药理实验验证。

基金项目

湖北省教育厅科研计划项目(Q20222807)。

参考文献

- [1] Conejero del Mazo, R., García Forcén, L. and Navarro Aguilar, M.E. (2023) Estomatitis aftosa recurrente. *Medicina Clínica*, 161, 251-259. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.05.007>
- [2] 陈晖, 姜春雷, 王春艳, 贾杨. 口疮[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2023.
- [3] 王焘. 外台秘要[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1955.

- [4] Zeng, X., Jin, X., Zhong, L., Zhou, G., Zhong, M., Wang, W., *et al.* (2022) Difficult and Complicated Oral Ulceration: An Expert Consensus Guideline for Diagnosis. *International Journal of Oral Science*, **14**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00178-0>
- [5] Wang, Z., Cao, H., Xiong, J., Lu, Y., Deng, Y., Nan, H., *et al.* (2021) Recent Advances in the Aetiology of Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS). *Postgraduate Medical Journal*, **98**, 57-66. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139421>
- [6] Altenburg, A., El-Haj, N., Micheli, C., Puttkammer, M., Abdel-Naser, M. and Zouboulis, C.C. (2014) The Treatment of Chronic Recurrent Oral Aphthous Ulcers. *Deutsches Ärzteblatt international*, **111**, 665-673. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0665>
- [7] Galati, A., Brown, E.S., Bove, R., Vaidya, A. and Gelfand, J. (2021) Glucocorticoids for Therapeutic Immunosuppression: Clinical Pearls for the Practicing Neurologist. *Journal of the Neurological Sciences*, **430**, Article 120004. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120004>
- [8] 李时珍. 本草纲目[M]. 南昌: 二十一世纪出版社, 2017.
- [9] Vitale, S., Colanero, S., Placidi, M., Di Emidio, G., Tatone, C., Amicarelli, F., *et al.* (2022) Phytochemistry and Biological Activity of Medicinal Plants in Wound Healing: An Overview of Current Research. *Molecules*, **27**, Article 3566. <https://doi.org/10.3390/molecules27113566>
- [10] Abbas, H., Tadros, S., eltom, s., Salama, A. and El Gedaily, R. (2022) A Review on Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacological Potential of Family Malpighiaceae. *Egyptian Journal of Chemistry*, **65**, 235-274. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2022.119510.5372>
- [11] Wada, A., Murakami, K., Ishikawa, Y., Amoh, T., Hirao, K., Hosokawa, Y., *et al.* (2022) Anti-Inflammatory and Protective Effects of juncus Effusus L. Water Extract on Oral Keratinocytes. *BioMed Research International*, **2022**, Article 9770899. <https://doi.org/10.1155/2022/9770899>
- [12] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战[J]. 中草药, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [13] 高小兰, 王汉明. Th 细胞相关细胞因子在复发性口腔溃疡中的研究进展[J]. 口腔医学研究, 2021, 37(5): 397-400.
- [14] Lee, S.I., Kim, N.Y., Chung, C., Park, D., Kang, D.H., Kim, D.K., *et al.* (2025) IL-6 and PD-1 Antibody Blockade Combination Therapy Regulate Inflammation and T Lymphocyte Apoptosis in Murine Model of Sepsis. *BMC Immunology*, **26**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s12865-024-00679-z>
- [15] Hong, Z., Fang, S., Nie, H., Zhou, J., Hong, Y., Liu, L., *et al.* (2025) Identification of the Immune Infiltration and Biomarkers in Ulcerative Colitis Based on Liquid-Liquid Phase Separation-Related Genes. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 4484. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89252-1>
- [16] Xue, N., Wang, Y., Cheng, H., Liang, H., Fan, X., Zuo, F., *et al.* (2022) Regulatory T Cell Therapy Suppresses Inflammation of Oral Mucosa. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1009742. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1009742>
- [17] Saikaly, S.K., Saikaly, T.S. and Saikaly, L.E. (2018) Recurrent Aphthous Ulceration: A Review of Potential Causes and Novel Treatments. *Journal of Dermatological Treatment*, **29**, 542-552. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1422079>
- [18] 朱立建, 蔡耿辉, 徐彬彬, 等. 针刺配合刺络放血治疗心脾积热型复发性口腔溃疡 33 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(11): 67-69.
- [19] Fu, W., Huang, Z., Li, W., Xu, L., Yang, M., Ma, Y., *et al.* (2025) Copper-Luteolin Nanocomplexes for Mediating Multifaceted Regulation of Oxidative Stress, Intestinal Barrier, and Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Bioactive Materials*, **46**, 118-133. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.12.004>
- [20] 马伟. 灯芯草的化学成分研究及其抗肿瘤和抗炎活性[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- [21] Susanto, H., Ratu Mas Saraswati, A., Patera Nugraha, A., Wicaksono, S., Nur'aeny, N. and Savitri Ernawati, D. (2024) Topical Adipose Mesenchymal Stem Cell Metabolites Regulate the Expression of MMP-1, MMP-9, EGF, TGF- β in Oral Mucosa Ulcer Rat Model. *The Saudi Dental Journal*, **36**, 932-939. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2024.03.021>
- [22] Cooks, T., Harris, C.C. and Oren, M. (2014) Caught in the Cross Fire: P53 in Inflammation. *Carcinogenesis*, **35**, 1680-1690. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu134>
- [23] Raivich, G. (2008) C-Jun Expression, Activation and Function in Neural Cell Death, Inflammation and Repair. *Journal of Neurochemistry*, **107**, 898-906. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05684.x>
- [24] 刘佳文, 王汉明, 杨湘晖, 等. 基于 TOLL 受体及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨愈口宁对复发性阿弗他溃疡大鼠炎症因子的调节[J]. 口腔医学研究, 2023, 39(1): 68-73.
- [25] 王姗姗, 陈英刚, 陈光明, 等. 老年糖尿病患者医院感染病原菌与血清炎症因子和 25-羟维生素 D3 分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(3): 384-386+402.