DOI: 10.3969/j.issn.2096－6113.2024.04.012
引用格式:周小凤.基于网络药理学探讨黄连治疗慢性牙周炎的作用机制[J].巴楚医学,2024,7(4):88-94.

基于网络药理学探讨黄连治疗慢性牙周炎的作用机制

周小凤

(三峡大学 第一临床医学院[宜昌市中心人民医院] 口腔科, 湖北 宜昌 443003)

摘要: 目的:基于中药网络药理学探讨黄连治疗慢性牙周炎的分子作用机制。**方法**:利用中药系统药理学综合数据库(TCMSP)筛选黄连有效活性成分及作用靶点,利用Genecards数据库筛选慢性牙周炎的靶点基因并取交集基因。利用Cytoscape构建"药物-成分-靶点"网络及利用String数据库构建蛋白-蛋白互作(PPI)网络、关键子网络和关键基因,并基于Webgestalt数据库对关键子网络进行京都基因与基因组百科全书功能(KEGG)富集分析。**结果**:研究筛选出14个黄连有效成分和92个交集基因,并构建2个关键子网络,确定Top 5关键靶点:白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素-1α(IL-1α)、C-C基序趋化因子2(CCL2)、白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-10(IL-10)。KEGG结果显示,主要富集通路包括通过乳铁蛋白(LTF)危险信号、光动力疗法诱导核因子κB(NF-κB)、细胞因子和炎症应答、脂肪细胞因子、小细胞肺癌相关、过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR)信号通路等。**结论**:黄连可通过作用于IL-6、IL-1α、CCL2、IL-1β、IL-10等靶点,调控LTF危险信号、光动力疗法诱导NF-κB、细胞因子和炎症应答、脂肪细胞因子、小细胞肺癌相关、PPAR等信号通路参与对慢性牙周炎的调节作用。

关键词: 黄连; 慢性牙周炎; 药物-成分-靶点; 网络药理学
中图分类号: R781.4 **文献标志码**:A **文章编号**:2096-6113(2024)04-0088-07
开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Mechanism of Coptis Rhizoma in the Treatment of Chronic Periodontitis Based on Network Pharmacology

Zhou Xiaofeng

(Department of Stomatology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

Abstract **Objective**: To explore the molecular mechanism of coptis rhizoma in the treatment of chronic periodontitis based on network pharmacology of traditional Chinese medicine. **Methods**: The effective active ingredients and targets of coptis rhizoma were screened using the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP), and the target genes of chronic periodontitis were screened using the genecards database. Then the intersection genes were obtain. The "drug-ingredient-target" network was constructed using Cytoscape. The protein-protein interaction (PPI) network, key subnetworks, and key genes were constructed using the String database. The key subnetworks were functionally enriched based on the kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) using the Webgestalt database. **Results**: The study screened out 14 effective ingredients of coptis rhizoma and 92 intersection genes, and constructed 2 key subnetworks, identifying the top 5 key targets: interleukin-6 (IL-6), interleukin-1α (IL-1α), C-C motif

基金项目:湖北省自然科学基金项目(No: 2022CFB080)
作者简介:周小凤,女,硕士,主治医师,主要从事临床正畸、儿童颜面部发育管理及早期矫治的研究。E-mail: 22103344@qq.com

chemokine 2 (CCL2), interleukin-1β (IL-1β), interleukin-10 (IL-10). KEGG results showed that the main enriched pathways included lactoferrin (LTF) danger signals, photodynamic therapy-induced nuclear factor κB (NF-κB), cytokines and inflammatory responses, adipokines, small cell lung cancer-related, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) signaling pathways, etc. **Conclusion**: Coptis rhizoma can regulate chronic periodontitis by acting on targets such as IL-6, IL-1α, CCL2, IL-1β, IL-10, and regulating signaling pathways such as LTF danger signals, photodynamic therapy-induced NF-κB, cytokines and inflammatory responses, adipokines, small cell lung cancer-related, PPAR, etc.

Keywords　coptis rhizoma;　chronic periodontitis;　drug-ingredient-target;　network pharmacology

慢性牙周炎是一种普遍存在的口腔慢性炎症性疾病，其临床症状表现为口臭、牙龈红肿、流脓、萎缩，以及牙齿松动甚至脱落，这些症状严重干扰了咀嚼功能。在临床病理学上，牙周炎的表现主要涉及牙周附着丧失、牙槽骨吸收等进行性症状[1-3]。牙周炎的起始因素是菌斑微生物，而药物治疗通过发挥其抗菌、消炎以及调节免疫的功能，有助于阻止牙周炎的进一步发展。然而，长期使用抗生素可引起细菌耐药及口腔菌群失调[4]。因此，寻找可替代性药物治疗牙周炎具有广阔的应用前景[5]。

《本草》记载：黄连主热气，五脏冷热，久下泄澼脓血，止消渴大惊，除水利骨，调胃厚肠，益胆，疗口疮[6]。研究者通过制备黄连水提取药物膜，发现配合机械治疗使用黄连药膜能显著提升牙周炎治疗效果[7]。针对中药多成分、多靶点、多途径的药理特点，中药系统药理学网络可整合系统生物学与药物作用网络，开启中药治疗疾病的新型研发模式[8]。本研究基于网络药理学构建“药物-有效成分-靶点-信号通路”作用网络，探讨黄连治疗慢性牙周炎的分子作用机制，为开发治疗慢性牙周炎的新型药物提供理论依据。

1　研究方法

1.1　黄连有效活性成分及作用靶点的筛选

利用中药系统药理学综合数据库(http://www.megabionet.org/tcmid/, TCMSP)检索黄连的活性成分；以化合物口服生物利用度(oral bioavailability, OB)＞30%，且类药性(drug likeness, DL)＞0.18 为标准筛选黄连的有效活性成分及其作用靶点[9]。随后通过 Uniprot 数据库将预测出的有效成分作用靶点蛋白名转换为基因名。

1.2　慢性牙周炎疾病靶点基因及交集基因的获取

利用 Genecards 数据库(https://www.genecards.org/)，检索慢性牙周炎的疾病靶点，输入“chronic periodontitis”关键词，检索牙周炎相关靶点，并与黄连有效活性成分作用靶点基因取交集。

1.3　构建“药物-成分-靶点”网络

将黄连有效成分-交集靶点-疾病的网络信息导入 Cytoscape 3.80 软件中构建黄连治疗慢性牙周炎的“药物-成分-靶点”网络，依据节点属性(药物、疾病、基因、有效成分)设置节点大小、形状及颜色，并进行网络拓补学结构分析。

1.4　构建 PPI 网络及关键子网络

基于 String(https://cn.string-db.org/)进行蛋白-蛋白互作(protein-protein interaction network, PPI)网络构建，设置最低交互得分 0.9 为筛选条件，使用 Cytoscape 绘制 PPI 网络。采用分子复合物检测(molecular complex detection, MCODE)插件确定关键子网络，设置 K-core 等于 3 为筛选条件[10]。

1.5　KEGG 通路富集分析及关键基因筛选

为进一步预测关键子网络所调控的信号通路，将关键子网络中的关键基因映射到 Webgestalt 数据库背景中，并对关键子网络进行京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)功能富集分析，初步推测黄连有效成分治疗牙周炎的分子作用机制，以错误发现率(false discovery rate, FDR)＜0.05 为差异有统计学意义。采用 Cytohubba 插件筛选关键基因，设置计算方法为最大集团中心性及提取的关键基因的数量为 10。

2　结果

2.1　黄连有效活性成分及作用靶点的筛选

本研究采用“黄连”作为关键词在 TCMSP 数据库中检索，通过设置 OB＞30%和 DL＞0.18 作为筛选条件，一共筛选出 14 种有效活性成分及 148 个作用靶点，见表 1。

2.2　黄连-慢性牙周炎的交集基因并构建“药物-成分-靶点”网络

从 Genecards 数据库中得到 2 224 个与慢性牙周

炎相关的基因靶点，与黄连活性成分作用靶点有 92 个交集基因，见图 1。利用 Cytoscape 软件绘制“黄连-黄连有效活性成分-基因-慢性牙周炎”网络图（图 2），该网络图包含 104 个节点和 240 条边；此外，该网络一共纳入 10 种黄连有效活性成分，其中前五位有效活性成分依次是小檗碱、小檗红碱、表小檗碱、(R)-刀豆酸、小檗浸碱。

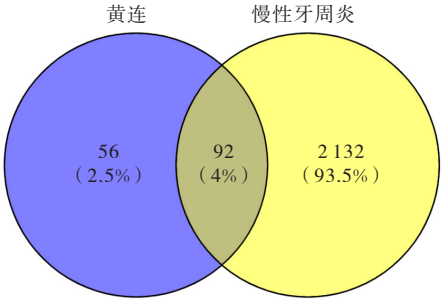


图 1　慢性牙周炎靶点与黄连有效成分作用靶点的交集基因韦恩图

表 1　黄连有效活性成分的筛选

ID	成分名称	中文名称	OB(%)	DL
MOL002907	Corchoroside A_qt	角叉菜苷 A_qt	104.95	0.78
MOL008647	Moupinamide	吗啡酰胺	86.71	0.26
MOL000785	Palmatine	黄藤素	64.6	0.65
MOL000622	Magnograndiolide	木兰内酯	63.71	0.19
MOL002903	(R)-Canadine	(R)-刀豆酸	55.37	0.77
MOL000098	Quercetin	槲皮素	46.43	0.28
MOL002668	Worenine	甲基黄连碱	45.83	0.87
MOL013352	Obacunone	黄柏酮	43.29	0.77
MOL002897	epiberberine	表小檗碱	43.09	0.78
MOL001454	Berberine	小檗碱	36.86	0.78
MOL002904	Berlambine	小檗浸碱	36.68	0.82
MOL002894	Berberrubine	小檗红碱	35.74	0.73
MOL000762	Palmidin A	帕米丁 A	35.36	0.65
MOL001458	Coptisine	黄连碱	30.67	0.86

注：OB：口服生物利用度；DL：类药性。

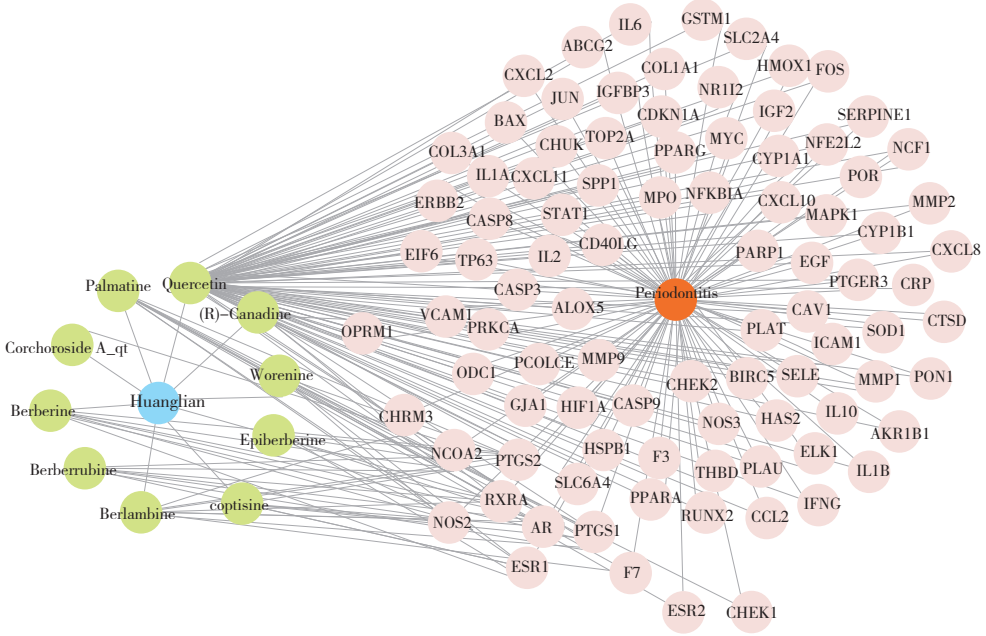
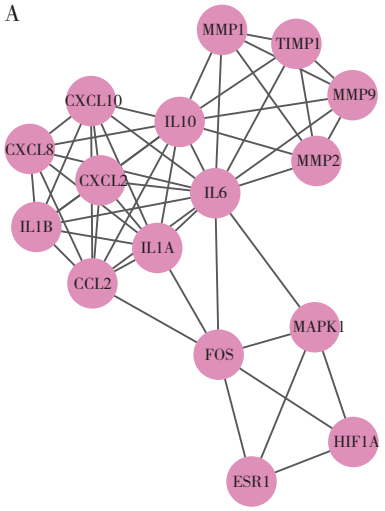


图 2　黄连治疗慢性牙周炎的药物-成分-靶点网络

2.3　PPI 及关键子网络的构建

利用 String 数据库得到包含 92 个节点和 225 条边的 PPI 网络，平均节点度为 4.89，PPI 富集分数的 P 值为 1.0×10^{-16}。此外，通过 MCODE 插件将 PPI 网络聚类成 2 个关键子网络。其中，关键子网络 1 的分值为 6.8，包含 16 个节点和 51 条边，节点依次为低聚果糖（fructooligosaccharide，FOS）、CXC 基序趋化因子配体 8（monkey interleukin 8，CXCL8）、基质金属蛋白酶 1（matrix metallopeptidase1，MMP-1）、缺氧诱导因子 1A、C-C 基序趋化因子 2（C-C motif chemokine 2，CCL2）、基质金属蛋白酶 2（MMP-2）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、雌激素受体 α、CXC 基序趋化因子配体 10（CXC chemokine ligand 10，CXCL10）、丝裂原活化蛋白激酶 1、金属蛋白酶组织抑制因子-1、白细胞介素-10（interleukin-10，IL-10）、趋化因子配体 2（recombinant chemokine C-X-C motif ligand 2，CXCL2）、MMP-9、白细胞介素-1α（interleukin-1α，IL-1α）（图 3A）；而关键子网络 2 分值为 4，包含 4 个节点和 4 条边，节点依次为类视黄醇 X 受体、过氧化物酶体增殖物活化受体 α、B 细胞 κ 轻肽基因增强子核因子抑制因子、一氧化氮合酶 2（图 3B）。



注：A：MCODE 功能模块关键子网络 1；B：MCODE 功能模块关键子网络 2。

图 3　黄连-慢性牙周炎交集基因的子网络构建

2.4　交集基因蛋白互作网络的关键基因

通过 Cytoscape 插件 Cytohubba 筛选黄连-慢性牙周炎的蛋白互作网络的关键基因，共得到 10 个关键基因。Top 5 关键基因：IL-6、IL-1α、CCL2、IL-1β、IL-10。提示 IL 及 CCL 配体家族可能是中药黄连有效活性成分作用于慢性牙周炎的关键靶点，尤其以 IL-6 基因最为关键，见图 4。

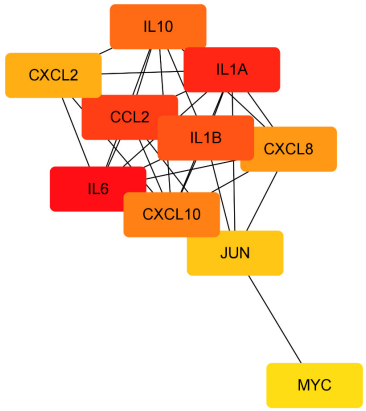
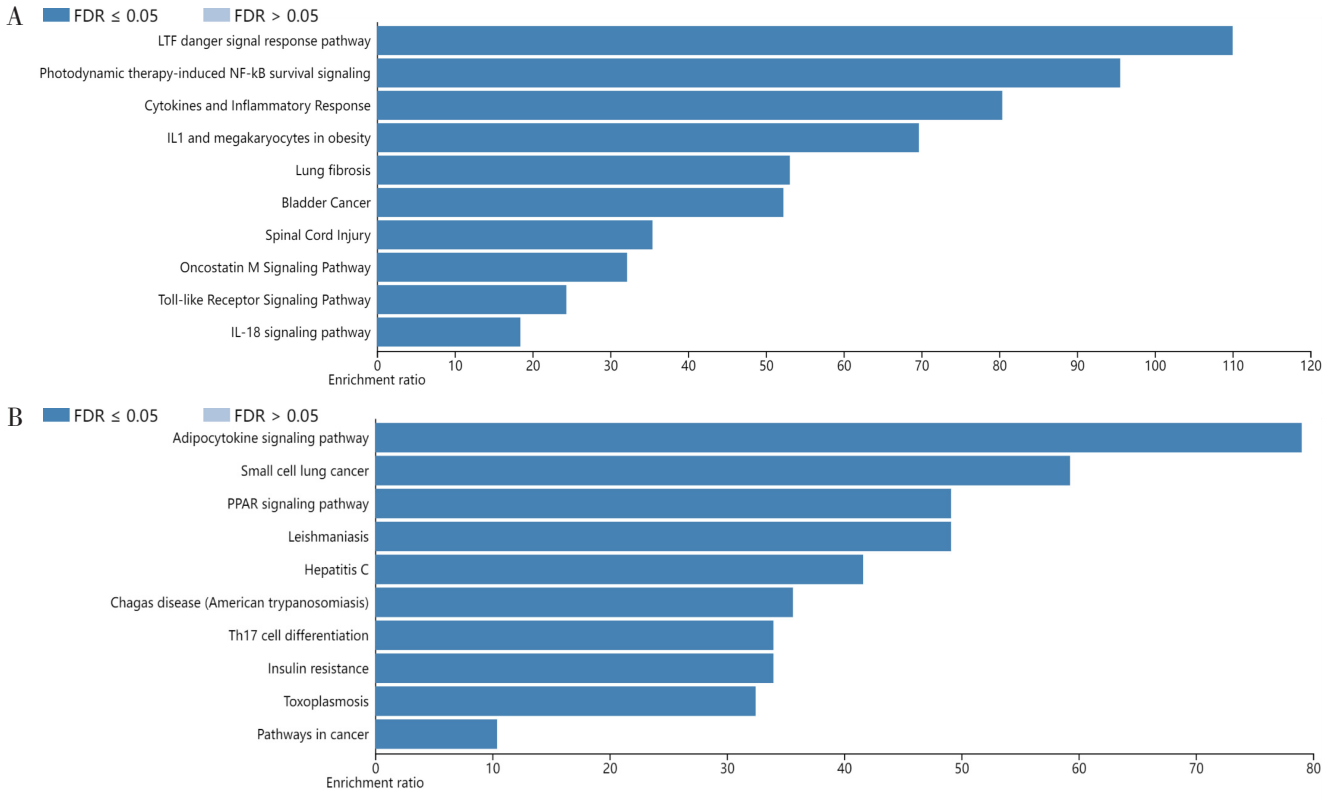


图 4　黄连有效活性成分-慢性牙周炎相关作用网络的关键基因

2.5　关键子网络的 KEGG 功能富集分析

通过对关键子网络进行 KEGG 功能富集分析探讨黄连治疗慢性牙周炎的关键信号通路，见图 5。关键子网络 1 所富集的信号通路包括乳铁蛋白（lactoferrin，LTF）危险信号、光动力疗法诱导核因子 κB（NF-κB）、细胞因子和炎症应答、肥胖相关的白介素-1（interleukin-1，IL-1）和巨核细胞信号通路、肺纤维化、膀胱癌等信号通路（图 5A）。关键子网络 2 所富集的信号通路包括脂肪细胞因子信号通路、小细胞肺癌、过氧化物酶体增殖物活化受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）等信号通路（图 5B）。



注：A：关键子网络 1 的功能富集分析；B：关键子网络 2 的功能富集分析。

图 5　关键子网络的功能富集分析

3 讨论

本研究基于中药网络药理学揭示黄连活性成分治疗慢性牙周炎的分子作用机制，通过筛选黄连有效活性成分、锁定作用靶点、预测关键基因及关键子网络的功能富集，构建“药物-成分-靶点-疾病”的调节网络，对发现及研发治疗慢性牙周炎的复合药物具有重要意义[11-12]。当前，针对黄连有效成分在治疗慢性牙周炎方面的研究主要集中在小檗碱对慢性牙周炎的抗菌作用及其促进骨形成分化的作用机制上。研究发现[13]，小檗碱能够通过抑制炎症反应、调节口腔微生物群平衡以及促进骨形成分化等多种途径发挥其治疗效果。小檗碱作为一种生物碱化合物，其可通过抑制炎症因子的释放及表达水平参与机体的抗炎调节，如肿瘤坏死因子α、IL-1β、白介素17、NF-κB受体激活蛋白配体、MMP-2、MMP-9和单核细胞趋化蛋白[14-15]。本研究同样揭示IL家族是黄连有效成分治疗牙周炎的关键靶点。研究表明[16]，黄连有效活性成分小檗碱还参与对口腔菌群的调节，促进牙龈卟啉单胞菌（*Porphyromonas gingivalis*，*P. g*）作用于骨髓间充质干细胞的成骨分化，且该生物学行为与Wnt/β-catenin信号通路具有相关性[17]。有学者通过探讨小檗碱对人牙周膜干细胞（osteogenesis of periodontal ligament stem cells，hPDLSC）的分子作用机制发现，小檗碱可通过与hPDLSC细胞膜表面的表皮生长因子受体直接结合，激活胞内的细胞外信号调节激酶信号通路，通过调节FOS基因的表达水平促进hPDLSC的成骨分化[18]。另外，有学者通过液相色谱和质谱分析法识别并鉴定出对人牙周膜细胞具有成骨活性的有效成分为小檗碱[19]。此外，黄连提取物可抑制牙周致病菌的生长，包括*P. g*、放线菌、伴放线放线杆菌（*Actinobacillus actinomycetemcomitans*，*A. a*）、中间普氏菌、黑色普雷沃特菌和变黑普氏菌，且其活性成分小檗碱还可抑制*P. g*及*A. a*产生的胶原酶的活性[20]。

研究表明[21-23]，槲皮素通过抑制氧化应激和调节口腔菌群等机制，参与慢性牙周炎的调节过程。动物实验表明[24]，槲皮素可减少实验性牙周炎大鼠的牙槽骨丧失及细胞凋亡。槲皮素可抑制人牙周膜细胞的氧化损伤，其通过激活NF-E2相关因子（NF-E2-related factor 2，NRF2）信号通路降低慢性牙周炎大鼠的氧化应激水平，减缓人牙周膜细胞的氧化损伤并减缓牙槽骨吸收[25]。此外，槲皮素可改变口腔菌群的多样性，通过降低慢性牙周炎大鼠口腔中致病微生物（肠球菌、奈瑟氏菌及假单胞菌）的数量，同时增加非致病菌（链球菌）的数量，从而参与口腔菌群微生态稳定的调节[26]。槲皮素可与*P. g*分泌的牙龈蛋白酶发生分子对接，降低相关毒力因子的基因表达水平，并破坏细菌表面的结构，从而降低*P. g*的毒力作用并发挥抗菌作用[27]。槲皮素通过蛋白激酶B/单磷酸腺苷激活的蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路，抑制由脂多糖诱导的口腔黏膜角质形成细胞的炎症反应[28]。另有研究证实[29]，槲皮素通过抑制NF-κB信号通路，参与抑制由*P. g*产生的LPS诱导的牙龈成纤维细胞炎症反应。

黄柏酮具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤的药理作用[30]。研究表明[31]，黄柏酮可通过增加转录因子RUNX2的表达，促进成骨细胞分化，增强成骨细胞的功能，从而参与牙周炎患者的成骨诱导。此外，黄柏酮还可通过激活NRF2依赖性的抗氧化应答，参与机体的氧化应激调节[32-33]。

本研究筛选出黄连-慢性牙周炎蛋白互作网络的关键基因主要集中在IL家族和CXCL家族细胞因子。细胞因子在牙周炎骨破坏的炎症过程和免疫细胞反应中发挥重要的调节作用，IL-1β、IL-6以及CXCL8在牙周炎患者中呈过度表达并与疾病进展具有相关性[34]。研究表明[35]，IL-6在慢性牙周炎的发病过程中起到关键调节和传递信号的作用。近有一项孟德尔随机化研究表明[36]，下调IL-6信号通路可降低牙周炎的发生风险，牙周炎患者的外周血中，IL-6水平的升高还可能促进肿瘤的形成。本研究也揭示了IL-6可能是中药黄连有效活性成分作用于慢性牙周炎的关键靶点。此外，全基因组关联研究[37]也证实了CXCL家族成员在LPS诱导的牙周炎中发挥关键作用。另外，研究表明[38]，慢性牙周炎患者唾液和血清中的CXCL10浓度显著提升，且其表达水平与附着丧失呈正相关，因此，CXCL10可作为慢性牙周炎的潜在生物标志物。

本文采用中药网络药理学方法探讨黄连治疗慢性牙周炎的作用机制，揭示黄连可通过作用于IL-6、IL-1α、CCL2、IL-1β、IL-10等靶点，调控LTF危险信号、NF-κB、细胞因子和炎症应答、脂肪细胞因子、小细胞肺癌相关、PPAR等信号通路参与对慢性牙周炎的调节作用，为后期实验验证及临床运用提供理论依据。

参考文献：

[1] Kwon T, Lamster I B, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis[J]. Int Dent J, 2021, 71

(6): 462-476.

[2] Nasiri K, Amiri Moghaddam M, Etajuri E A, et al. Periodontitis and progression of gastrointestinal cancer: current knowledge and future perspective [J]. Clin Transl Oncol, 2023, 25(10): 2801-2811.

[3] Teles F, Collman R G, Mominkhan D, et al. Viruses, periodontitis, and comorbidities[J]. Periodontol 2000, 2022, 89(1): 190-206.

[4] Cao X, Cheng X W, Liu Y Y, et al. Inhibition of pathogenic microbes in oral infectious diseases by natural products: sources, mechanisms, and challenges [J]. Microbiol Res, 2024, 279: 127548.

[5] Zhao X D, Yang Y X, Yu J, et al. Injectable hydrogels with high drug loading through B-N coordination and ROS-triggered drug release for efficient treatment of chronic periodontitis in diabetic rats[J]. Biomaterials, 2022, 282: 121387.

[6] 吴益华, 姜广水, 张世周, 等. 黄连水提取物药膜辅助治疗慢性牙周炎的疗效评价[J]. 上海口腔医学, 2004, 13(4): 252-255.

[7] Xia Z X, Li Q, Tang Z Y. Network pharmacology, molecular docking, and experimental pharmacology explored Ermiao Wan protected against periodontitis via the PI3K/AKT and NF-κB/MAPK signal pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 303: 115900.

[8] Xia T, Liang X, Liu C S, et al. Network pharmacology integrated with transcriptomics analysis reveals Ermiao Wan alleviates atopic dermatitis via suppressing MAPK and activating the EGFR/AKT signaling[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 4325-4341.

[9] Liu J T, Liu C P, Chen H Q, et al. Tongguan capsule for treating myocardial ischemia-reperfusion injury: integrating network pharmacology and mechanism study [J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 437-448.

[10] Wu Z Y, Ji X W, Shan C, et al. Exploring the pharmacological components and effective mechanism of Mori Folium against periodontitis using network pharmacology and molecular docking[J]. Arch Oral Biol, 2022, 139: 105391.

[11] Yang H Y, Wei D Y, Zhang Y, et al. Huangqin-Huanglian decoction protects liver against non-alcoholic fatty liver disease in high fat-diet mice[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2024, 24(6): 691-708.

[12] Li J, Ma Z C, Yang Z P, et al. Integrating transcriptomics and network pharmacology to reveal the mechanisms of total Rhizoma Coptidis alkaloids against nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 322: 117600.

[13] Mohammadian Haftcheshmeh S, Momtazi-Borojeni A A. Berberine as a promising natural compound for the treatment of periodontal disease: a focus on anti-inflammatory properties[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(24): 11333-11337.

[14] Nadalin P, Kim Y G, Park S U. Recent studies on berberine and its biological and pharmacological activities [J]. EXCLI J, 2023, 22: 315-328.

[15] Li X J, Bai Y, Ma Y L, et al. Ameliorating effects of berberine on sepsis-associated lung inflammation induced by lipopolysaccharide: molecular mechanisms and preclinical evidence[J]. Pharmacol Rep, 2023, 75(4): 805-816.

[16] Okuda T, Jo R, Tsutsumi K, et al. An in vitro study of the effects of Phellodendron bark extract and berberine chloride on periodontal pathogenic bacteria in the oral microbiome[J]. J Oral Biosci, 2023, 65(1): 72-79.

[17] Zhang R, Yang J, Wu J, et al. Berberine promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells with therapeutic potential in periodontal regeneration[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 851: 144-150.

[18] Liu J, Zhao X D, Pei D D, et al. The promotion function of Berberine for osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells via ERK-FOS pathway mediated by EGFR[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2848.

[19] Liu J, Yang J, Wang S C, et al. Combining human periodontal ligament cell membrane chromatography with online HPLC/MS for screening osteoplastic active compounds from Coptidis Rhizoma[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2012, 904: 115-120.

[20] Hu J P, Takahashi N, Yamada T. Coptidis rhizoma inhibits growth and proteases of oral bacteria[J]. Oral Dis, 2000, 6(5): 297-302.

[21] Yu J R, Jing Z, Shen D F, et al. Quercetin promotes autophagy to alleviate cigarette smoke-related periodontitis[J]. J Periodontal Res, 2023, 58(5): 1082-1095.

[22] Hu Y, Fu Z Y, Yang S Y, et al. A multifunctional quercetin/polycaprolactone electrospun fibrous membrane for periodontal bone regeneration[J]. Mater Today Bio, 2024, 24: 100906.

[23] Di Cristo F, Valentino A, de Luca I, et al. PLA nanofibers for microenvironmental-responsive quercetin release in local periodontal treatment[J]. Molecules, 2022, 27(7): 2205.

[24] Taskan M M, Gevrek F. Quercetin decreased alveolar bone loss and apoptosis in experimentally induced periodontitis model in wistar rats[J]. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem, 2020, 19(4): 436-448.

[25] Wei Y, Fu J Y, Wu W J, et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells

and alveolar bone loss in periodontitis[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 3509-3522.

[26] Mooney E C, Holden S E, Xia X J, et al. Quercetin preserves oral cavity health by mitigating inflammation and microbial dysbiosis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 774273.

[27] He Z Y, Zhang X, Song Z C, et al. Quercetin inhibits virulence properties of *Porphyromonas* gingivalis in periodontal disease[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 18313.

[28] Cao J H, Xue R, He B. Quercetin protects oral mucosal keratinocytes against lipopolysaccharide-induced inflammatory toxicity by suppressing the AKT/AMPK/mTOR pathway[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2021, 43(5): 519-526.

[29] Xiong G, Ji W S, Wang F, et al. Quercetin inhibits inflammatory response induced by LPS from *Porphyromonas* gingivalis in human gingival fibroblasts via suppressing NF-κB signaling pathway[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 6282635.

[30] Luo X P, Yu Z L, Yue B, et al. Obacunone reduces inflammatory signalling and tumour occurrence in mice with chronic inflammation-induced colorectal cancer[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 886-897.

[31] Park K R, Kim S, Cho M, et al. Limonoid triterpene, obacunone increases runt-related transcription factor 2 to promote osteoblast differentiation and function[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2483.

[32] Xu S M, Chen W M, Xie Q F, et al. Obacunone activates the Nrf2-dependent antioxidant responses[J]. Protein Cell, 2016, 7(9): 684-688.

[33] Li J, Deng S H, Li J, et al. Obacunone alleviates ferroptosis during lipopolysaccharide-induced acute lung injury by upregulating Nrf2-dependent antioxidant responses[J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1): 29.

[34] Plemmenos G, Evangeliou E, Polizogopoulos N, et al. Central regulatory role of cytokines in periodontitis and targeting options[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(15): 3032-3058.

[35] Nolde M, Alayash Z, Reckelkamm S L, et al. Downregulation of interleukin 6 signaling might reduce the risk of periodontitis: a drug target Mendelian randomization study[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1160148.

[36] Kajihara R, Sakai H, Han Y B, et al. Presence of periodontitis may synergistically contribute to cancer progression via Treg and IL-6[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 11584.

[37] Lari S, Hiyari S, de Araújo Silva D N, et al. Local delivery of a CXCR3 antagonist decreases the progression of bone resorption induced by LPS injection in a murine model[J]. Clin Oral Investig, 2022, 26(8): 5163-5169.

[38] Aldahlawi S, Youssef A R, Shahabuddin S. Evaluation of chemokine CXCL10 in human gingival crevicular fluid, saliva, and serum as periodontitis biomarker[J]. J Inflamm Res, 2018, 11: 389-396.

[收稿日期 2023-11-30]