基于网络药理学探讨玉女煎治疗牙周炎的作用机制Δ

李梦佳[1*]，王　宏[2]，董臣林[2]，李　博[2]，李　萍[2#]（1.首都医科大学附属北京口腔医院药学部，北京　100050；2.首都医科大学附属北京中医医院/北京市中医药研究所北京中医药循证医学中心，北京　100010）

中图分类号　R932；R96　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2022)08-0904-07
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2022.08.003

摘　要　目的：基于网络药理学方法，探讨玉女煎治疗牙周炎的作用机制。方法：利用中药系统药理学数据库与分析平台和中药分子机制生物信息学分析工具，对玉女煎中5味中药的化学成分及作用靶点进行检索，并通过DrugBank数据库、人类孟德尔遗传综合数据库、治疗靶点数据库和GeneCards数据库等筛选玉女煎治疗牙周炎的潜在靶点，借助Uniprot数据库对靶点进行基因注释，药物和疾病的交集基因即玉女煎治疗牙周炎的潜在作用靶点。采用Cytoscape 3.7.1软件构建药物-化合物-靶点网络，采用STRING 11.0软件构建可视化蛋白质-蛋白质相互作用网络，根据拓扑学参数筛选玉女煎治疗牙周炎的核心靶点，通过Metascape数据库进行基因本体（GO）功能富集分析和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析。结果：玉女煎治疗牙周炎的核心活性成分为槲皮素、山柰酚、汉黄芩素、豆甾醇和黄芩素等，核心靶点为Jun原癌基因（JUN）、肿瘤坏死因子（TNF）、蛋白激酶B（Akt）1、肿瘤蛋白p53（TP53）、丝裂原激活的蛋白激酶（MAPK）14和白细胞介素（IL）6等，涉及关键的生物学进程和通路包括晚期糖基化终末产物（AGE）-糖基化终末产物受体（RAGE）、TNF、IL-17及EB病毒感染信号通路等。结论：玉女煎可能通过作用于JUN、TNF、Akt1、TP53、MAPK14和IL-6等靶点，调控AGE-RAGE通路、TNF信号通路、EB病毒感染和IL-17信号通路等，实现对牙周炎的治疗。

关键词　网络药理学；玉女煎；牙周炎；作用机制；信号通路

Mechanism of Yunv Decoction in the Treatment of Periodontitis Based on Network Pharmacology Δ

LI Mengjia[1], WANG Hong[2], DONG Chenlin[2], LI Bo[2], LI Ping[2]（1. Dept. of Pharmacy, Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing Institute of Chinese Medicine, Beijing Evidence-based Chinese Medicine Center, Beijing 100010, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE: To explore the mechanism of Yunv decoction in the treatment of periodontitis based on network pharmacology. METHODS: The chemical components and targets of five traditional Chinese medicines in Yunv decoction were retrieved by traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) and bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine (BATMAN-TCM). DrugBank database, online Mendelian inheritance in man, therapeutic target database and GeneCards database were used to screen the potential targets of Yunv decoction in the treatment of periodontitis. Gene annotation of the targets was conducted with UniProt database. The intersection gene of drug and disease was the potential target of Yunv decoction in the treatment of periodontitis. Cytoscape 3.7.1 was used to construct drug-compound-target network. STRING 11.0 was used to construct visual protein-protein interaction network. According to the topological parameters, the core targets of Yunv decoction in the treatment of periodontitis were screened. Gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed through Metascape database. RESULTS: The core active components of Yunv decoction in the treatment of periodontitis were respectively quercetin, kaempferol, wogonin, stigmasterol and baicalein. The core targets were JUN, tumor necrosis factor (TNF), protein kinase B (Akt) 1, tumor protein p53 (TP53), mitogen-activated protein kinase (MAPK) 14 and interleukin (IL)-6, which were involved in key biological processes and pathways including AGE-RAGE, TNF, IL-17 signaling pathways and Epstein-Barr virus infection. CONCLUSIONS: Yunv decoction may regulate the AGE-RAGE pathway, TNF signaling pathway, Epstein-Barr virus infection and IL-17 signaling pathway by acting on JUN, TNF, Akt1, TP53, MAPK14, IL-6 and other targets to achieve the treatment efficacy of periodontitis.

Δ 基金项目：国家自然科学基金面上项目（No. 81774146）
* 主管药师。研究方向：口腔药学与医院制剂。E-mail：453345987@qq.com
# 通信作者：研究员。研究方向：药理学与炎症性疾病。Email：liping@bjzhongyi.com

KEYWORDS Network pharmacology; Yunv decoction; Periodontitis; Mechanism; Signaling pathway

牙周炎是一种牙周组织感染性疾病,该病是由于牙菌斑生物膜引起的,会造成牙齿支持组织的破坏,进而引起附着丧失、牙槽骨逐步吸收,最终造成牙齿松动,以致牙齿脱落[1]。近年来的研究结果表明,牙周炎还与多种全身重大慢性疾病的发生发展呈现密切的关系,从而影响全身健康[2-6]。总体上,牙周炎的治疗原则是通过龈下刮治和根面平整等机械方法,清除菌斑、牙石等病原刺激物[1]。但有些病原刺激物存在于临床无法触及的区域,故单纯通过机械方法无法将其彻底清除。因此,临床上通常局部或全身使用抗菌药物,抑制病原菌的生长,作为牙周炎治疗的辅助用药。然而,抗菌药物反复使用导致的一些不良反应却不容忽视,探索牙周炎的其他治疗药物及方法十分必要。近年来,中医药在牙周疾病的治疗中应用广泛。出自《景岳全书》之"新方八阵"的玉女煎一方,由熟地黄、知母、石膏、麦冬和牛膝5味中药组成,具有清胃泻火、养阴增液的功效,在临床上常被用于口腔溃疡、牙周炎和糖尿病等疾病的治疗[7]。研究结果表明,单用玉女煎或与西药联合应用均能显著改善牙周炎患者的牙周探诊深度、菌斑指数和出血指数等牙周指标,提高患者的生活质量,且其不良反应少,有较大的临床应用价值[8-11]。本研究通过网络药理学方法,预测玉女煎治疗牙周炎的成分及靶点并探究其作用机制,为玉女煎治疗牙周炎的进一步临床研究提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 玉女煎相关化学成分查找及靶点数据库的构建

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP,https://tcmsp-e.com/)分别查找熟地黄、牛膝、知母、麦冬和石膏5味中药的化学成分,设定类药性(DL)≥0.18、口服生物利用度(OB)≥30%为条件,筛选各味中药的活性成分并收集其相关靶点蛋白。由于数据库缺少"麦冬"的相关成分信息,故采用中药分子机制生物信息学分析工具BATMAN-TCM(http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/)进行检索,以Score cutoff≥20作为条件,得到麦冬的活性成分及靶点蛋白。通过Uniprot数据库(https://www.uniprot.org)对靶点蛋白进行基因名规范化,最终构建出玉女煎成分的靶点数据库。

1.2 牙周炎相关靶点的获取

通过人类孟德尔遗传综合数据库(https://omim.org)、治疗靶点数据库(http://db.idrblab.net/ttd)、DrugBank数据库(https://www.drugbank.ca)和GeneCards数据库(https://www.genecards.org),以"periodontitis"为关键词查找牙周炎疾病靶点,运用Uniprot数据库对基因名称进行标准化。

1.3 药物-成分-靶点网络的构建

将药物靶点基因与疾病靶点基因取交集,即为玉女煎治疗牙周炎的潜在作用靶点。运用Cytoscape 3.7.1软件构建药物-成分-靶点网络。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建与分析

将交集靶点导入STRING 11.0(https://www.string-db.org/)分析平台,物种设置为"Homo sapiens"(人类),构建PPI网络并进行可视化。将结果以TSV格式导入Cytoscape 3.7.1软件中构建PPI网络图,对其进行拓扑结构分析、筛选核心靶点。

1.5 基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

将玉女煎治疗牙周炎的潜在靶点通过Metascape数据库(https://metascape.org/gp/index.html)进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析,并将排序靠前的结果进行可视化分析。

1.6 "成分-靶点-通路"网络构建

运用Cytoscape 3.7.1软件构建玉女煎治疗牙周炎的成分-靶点-通路网络。

2 结果

2.1 玉女煎成分及其靶点信息的获取

玉女煎组方的5味中药共收集到活性成分51个,其中熟地黄2个,知母15个,牛膝20个,麦冬18个,其中有2个共有成分。因在数据库中未能检索出石膏的化学成分,故合并去重后共得到430个靶点基因。

2.2 玉女煎作用于牙周炎的靶点预筛选及药物-成分-靶点网络图的构建

经检索得到牙周炎治疗靶点1 267个,与玉女煎的预测靶点取交集,得到玉女煎治疗牙周炎的130个潜在靶点,见图1。玉女煎治疗牙周炎药物-成分-靶点网络图见图2。图2中,圆形分别代表玉女煎中的4味中药(SDH代表熟地黄,NX代表牛膝,ZM代表知母,MD代表麦冬),矩形代表活性成分,菱形代表共有活性成分,绿色六边形代表作用靶点。经Network Analyzer计算分析后得出该网络图共有165个节点,359条边,平均度值为4.32,推测出玉女煎治疗牙周炎的活性成分信息,具体见表1。其中槲皮素(quercetin,度值为84)、山柰酚(kaempferol,度值为35)、汉黄芩素(wogonin,度值为31)、豆甾醇(stigmasterol,度值为30)、黄芩素(baicalein,度值为24)、β-谷甾醇(beta-sitosterol,度值为17)等成分度值较高,推测上述化合物可能是玉女煎治疗牙周炎的关键成分。

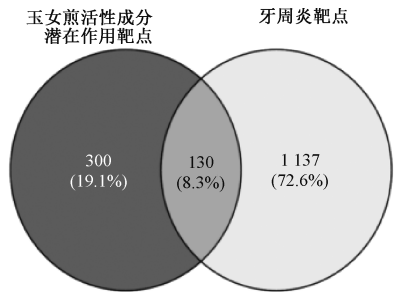


图1 玉女煎活性成分靶点与牙周炎治疗相关靶点韦恩图

Fig 1 Venn diagram of targets of active components of Yunv decoction and periodontitis treatment-related targets

2.3 PPI网络分析

玉女煎治疗牙周炎的潜在作用靶点PPI网络见图3,图中节点的大小及其颜色的深浅与其度值成正比。选取度值排名前12的靶点为玉女煎治疗牙周炎的关键靶点,具体为Jun原

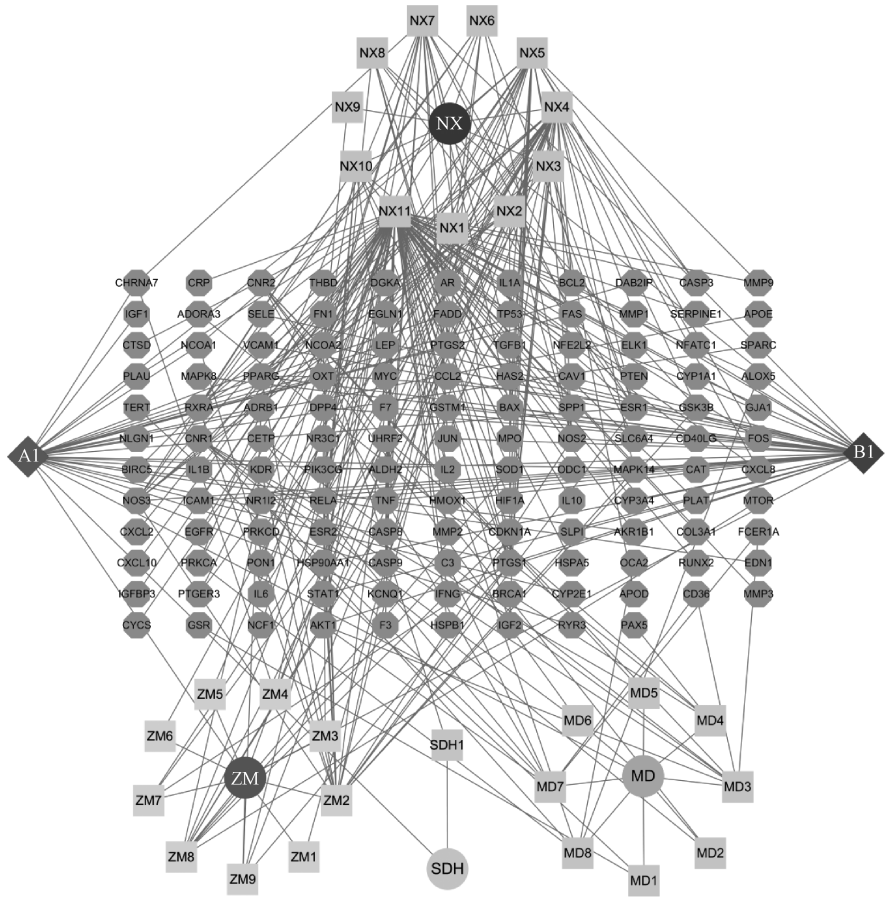


图 2　玉女煎治疗牙周炎药物-成分-靶点网络图

Fig 2　Network of drug-components-targets of Yunv decoction in the treatment of periodontitis

表 1　玉女煎活性成分信息

Tab 1　Active components of Yunv decoction

标记	化学成分	来源	标记	化学成分	来源
SDH1	sitosterol	熟地黄	NX7	beta-sitosterol	牛膝
ZM1	asperglaucide	知母	NX8	inophyllum E	牛膝
ZM2	anhy droicaritin	知母	NX9	spinasterol	牛膝
ZM3	anemarsap oninF_ qt	知母	NX10	palmatine	牛膝
ZM4	hippeastrine	知母	NX11	quercetin	牛膝
ZM5	timosap onin B III_qt	知母	MD1	uridine	麦冬
ZM6	anemarsap onin C_qt	知母	MD2	ophiopogonanone A	麦冬
ZM7	(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hy droxy-phenyl)ethyl]acrylamide	知母	MD3	methyl ophiopo-gonanone B	麦冬
ZM8	diosgenin	知母	MD4	guanosine	麦冬
ZM9	coumaroy ltyramine	知母	MD5	methyl ophiopo-gonanone A	麦冬
NX1	poriferasta-7,22E-dien-3beta-ol	牛膝	MD6	ophiopogonanone C	麦冬
NX2	berberine	牛膝	MD7	ophiopogonanone E	麦冬
NX3	coptisine	牛膝	MD8	orchinol	麦冬
NX4	wogonin	牛膝	A1	stigmasterol	熟地黄、知母、牛膝、麦冬
NX5	baicalein	牛膝	B1	kaempferol	知母、牛膝
NX6	epiberberine	牛膝			

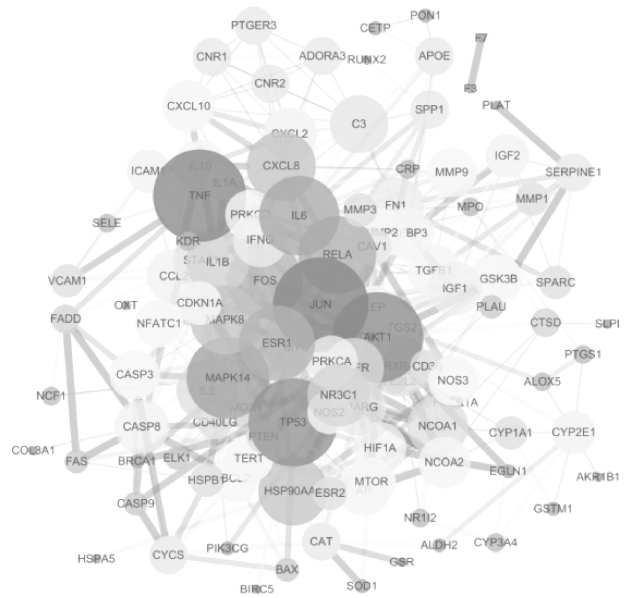


图 3　PPI 网络图

Fig 3　Network of protein-protein interaction

癌基因(JUN)、肿瘤坏死因子(TNF)、RAC-α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(Akt1)、P53 抑癌基因(TP53)、丝裂原活化蛋白激酶 14(MAPK14)、白细胞介素 6(IL-6)、转录因子 p65(RELA)、雌激素受体 α(ESR1)、原癌基因 c-Fos(FOS)、丝裂原活化蛋白激酶 8(MAPK8)、C-X-C 基序趋化因子配体 8(CXCL8)和热休克蛋白 90α 家族 A 类成员 1(HSP90AA1),见表 2。

表 2　玉女煎治疗牙周炎的潜在靶点信息(度值排序居前 12 位)

Tab 2　Information of potential targets of Yunv decoction in the treatment of periodontitis (top 12, ranking by degree)

No.	Uniprot ID	靶点名称	度值
1	P05412	Jun 原癌基因(transcription factor AP-1, JUN)	31
2	P01375	肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)	30
3	P31749	RAC-a 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(RAC-a serine/threonine protein kinase 1, AKT1)	29
4	P04637	P53 抑癌基因(tumor supprssor p53, TP53)	28
5	Q16539	丝裂原活化蛋白激酶 14(mitogen-activatad protain kinase 14, MAPK14)	25
6	P05231	白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)	24
7	Q04206	转录因子 p65 (transcription factor p65, RELA)	23
8	P03372	雌激素受体 α (estrogen receptor, ESR1)	22
9	P01100	原癌基因 c-Fos(proto-oncogene c-Fos, FOS)	22
10	P45983	丝裂原活化蛋白激酶 8(mitogen-activated protein kinase 8, MAPK8)	19
11	P10145	C-X-C 基序趋化因子配体 8(C-X-C motif chemokine ligand 8, CXCL8)	19
12	P07900	热休克蛋白 90α 家族 A 类成员 1(heat shock protein HSP 90-alpha family class A member 1, HSP90AA1)	19

2.4　GO 功能与 KEGG 通路富集分析

GO 功能与 KEGG 通路富集分析结果见图 4—5。玉女煎参与调节 DNA 结合转录因子结合、细胞因子受体结合和蛋白质特殊结构域结合等分子功能,作用于膜筏、细胞外基质和细胞内囊泡等细胞组分,参与细胞炎症反应、脂多糖应答和血管生成等生物过程。晚期糖基化终产物(AGE)-其受体(RAGE)信号通路、EB 病毒感染、TNF 信号通路和 IL-17 信号通路等信号通路可能是玉女煎治疗牙周炎的关键通路。

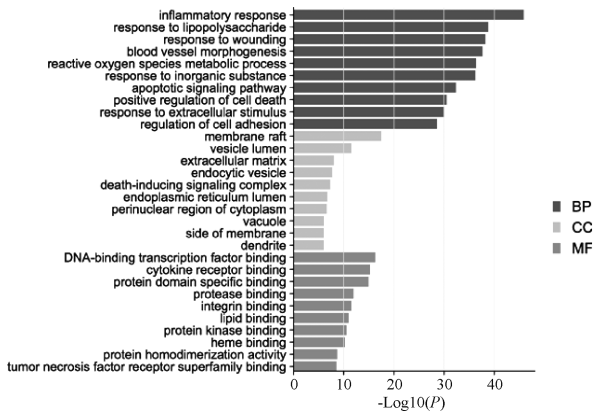


图 4　玉女煎作用靶点 GO 功能富集分析

Fig 4　GO functional enrichment analysis of targets of Yunv decoction

2.5　玉女煎治疗牙周炎“成分-靶点-通路”网络图的构建

将 KEGG 通路富集分析中,校正后 *P* 值排序居前 20 位的条目作为重要通路,利用 Cytoscape 软件构建成分-靶点-通路网络图,见图 6。由图 6 可见,该网络有 139 个节点,715 条边;其中菱形节点代表药物成分,矩形节点代表通路,六边形节点代表靶点,边代表相互作用关系。度值的大小与在网络中的重要程度成正比。其中,Akt1、RELA、前列腺素内过氧化物合成酶 2(PTGS2)、JUN、胱天蛋白酶 3(CASP3)和 TNF 等靶点度值排在前列,说明上述靶点可能在玉女煎治疗牙周炎过程中发挥重要的作用。以上结果可以得出,玉女煎的各成分通过多靶点、多信号通路来治疗牙周炎。

3　讨论

中医将牙周炎归为“牙宣”“齿动”和“齿豁”等范畴,该病主要由胃火上炎、肾阴亏虚和气血不足等原因引起,故治疗主要以滋阴补肾、清泻胃火和补气养血为原则[12]。玉女煎方中,知母具有清热泻火、滋阴润燥的功效,熟地黄、麦冬具有清热养阴的功效,牛膝能够补肾益髓,石膏能够泻火除烦,诸药合用,共同发挥补肾、滋阴、清热和增液的功效。研究结果表明,玉女煎能改善牙周症状,提高患者生活质量,对牙周炎有显著的治疗效果[8,13-14]。牙周炎在牙周疾病中较为常见,菌斑微生物是其始动因素,在应对感染引发的免疫反应过程中,宿主产生的酶、细胞因子和炎症介质等可破坏牙周支持组织[15]。故临床上主要通过控制菌斑、杀灭微生物、促进牙周支持组织再生与重建和减少炎症介质产生等方式治疗牙周炎。

玉女煎中槲皮素、山柰酚、汉黄芩素、黄芩素和豆甾醇等成分在牙周炎的治疗中发挥了重要作用。槲皮素作为天然的黄酮类化合物,其对牙周炎的治疗有独特的抗菌、抗炎作用[16]。槲皮素对牙周关键病原菌牙龈卟啉单胞菌和放线菌等有显著疗效[17];还可以干扰核因子 κB(NF-κB)通路,影响炎症反应的进程[18]。此外,槲皮素对受损牙周组织的保护和修复也有影响。研究结果发现,给予槲皮素后,牙周炎鼠模型的平均骨吸收明显减少,槲皮素还能降低 ROS 水平,上调胶原蛋白的表达,促进伤口愈合,恢复牙周软组织[19-20]。山柰酚作为同时存在于知母和牛膝中的黄酮类成分,能够抑制 TNF-α 释放,增加 IL-10 的表达和分泌,发挥明显的抗炎作用[21-22]。牙周支持组织的重建也是牙周炎治疗的目标之一。黄芩素和汉黄芩素是存在于牛膝中的两类黄酮类成分,能促进人牙周膜细胞的增殖和基质矿化,使破骨细胞的分化得到抑制,进而使成熟破骨细胞不断凋亡[23-24]。此外,黄芩素还能通过调节 NF-κB 通路来抑制脂多糖诱导的炎症因子的产生[25]。豆甾醇作为植物甾醇的典型代表之一,不仅在抗肿瘤、抗炎方面具有良好的作用,而且在降低胆固醇、改善记忆等方面也表现出明显的优势[26]。以上结果表明,玉女煎治疗牙周炎的活性成分中,度值排序靠前的多种成分均来自牛膝,猜测牛膝可能在牙周炎的治疗过程中发挥重要的作用。

通过 PPI 网络分析,推测玉女煎治疗牙周炎的主要靶点包括 JUN、TNF、Akt1、TP53、MAPK14 和 IL-6 等。TNF-α 可以激活下游的信号通路,参与调节炎症反应、细胞凋亡及免疫反应等过程[27]。研究结果发现,TNF-α 在牙周炎炎症反应的启动、牙槽骨吸收和结缔组织附着丧失中起到核心作用[28]。NF-κB 信号通路能够被 TNF-α 激活,TNF-α 能促进炎症因子如 IL-6、

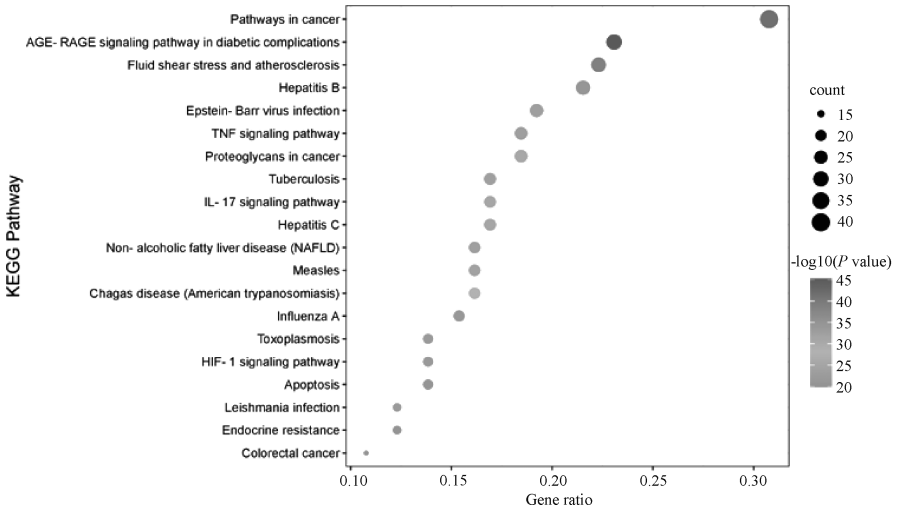


图 5　玉女煎作用靶点的 KEGG 通路富集分析

Fig 5　KEGG enrichment analysis of targets of Yunv decoction

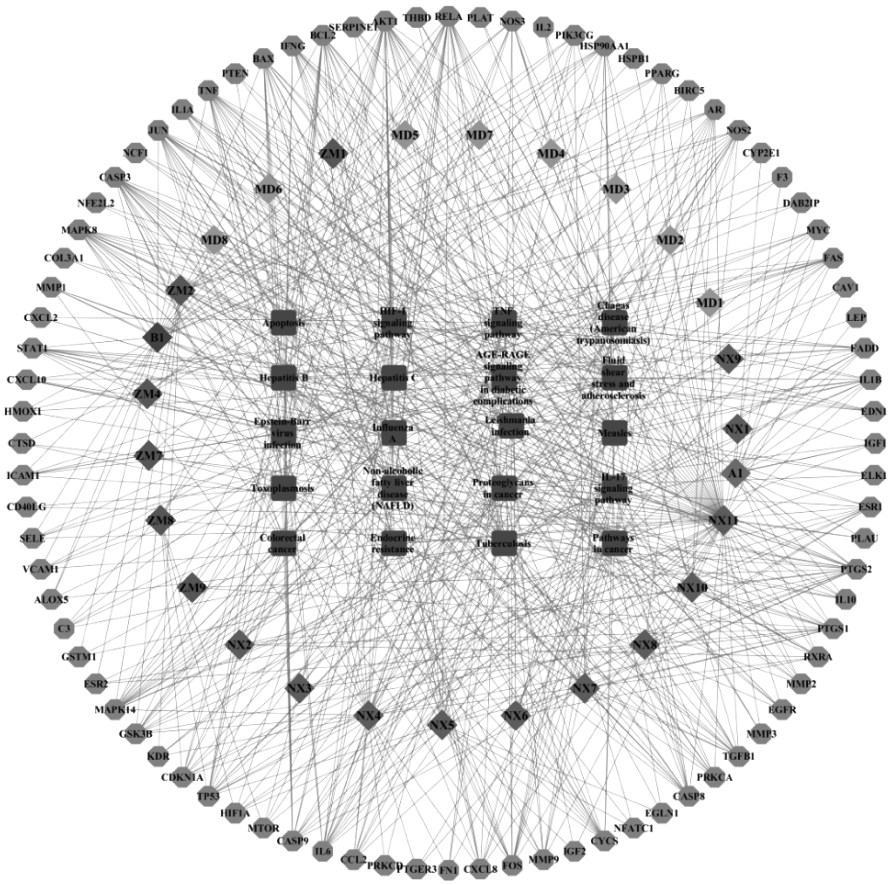


图 6　玉女煎治疗牙周炎的成分-靶点-通路网络图

Fig 6　Network of component-target-pathway of Yunv decoction in the treatment of periodontitis

IL-8 等的释放,影响机体炎症反应的进程[29]。TNF-α 能使破骨细胞不断生成且使破骨细胞活性不断提升,进而达到牙槽骨的吸收的目的[30]。此外,TNF-α 还可促进基质金属蛋白酶(MMP)的分泌,加速胶原纤维的分解破坏和基质细胞的凋亡,抑制牙周组织的修复再生等,进而使牙周炎的症状加深加重[31]。应用抗 TNF-α 受体治疗,可使牙周炎患者的牙槽骨吸收减少近 50%,其他临床指标也得到改善[15,32]。作为炎症细胞因子之一的 IL-6,与牙周疾病的发展过程也呈现关联性。研究结果发现,在慢性牙周炎中,IL-6 介导炎症反应,促进 IL-1、MMP 等细胞因子的大量释放,通过直接降解胶原或激活纤溶蛋白酶级联来破坏结缔组织,也可以激活 MMP 和内源性抑制剂之间的失衡,导致炎症牙周组织的细胞外基质病理性降解,

加剧牙周组织损伤，导致牙齿脱落[33-34]。此外，IL-6 还可以促进破骨细胞分化因子的产生，抑制牙周膜的再生，其浓度的变化与牙周炎的炎症程度有一定相关性[35-36]。Akt1 作为广泛分布于组织中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，参与细胞增殖等多种生物学过程[37]。JUN 属于原癌基因，TP53 为抑癌基因，两者之间作用拮抗，与恶性肿瘤的发生发展密切相关[38]

玉女煎治疗牙周炎的通路主要包括 AGE-RAGE 信号通路、癌症通路、EB 病毒感染、TNF 信号通路和 IL-17 信号通路等。AGEs 与细胞膜上的 RAGE 结合启动下游信号级联反应，与动脉粥样硬化、神经退行性疾病、衰老以及某些肿瘤的发生发展密切相关[39]。研究结果表明，AGEs 和 RAGE 与口腔炎症性疾病关系密切，牙周炎患者牙龈上皮 RAGE 的表达较健康人明显增加[40]。AGEs 通过 RAGE 及其下游 NF-κB、MAPK 和 Akt 等信号通路，通过影响炎症反应，调控成骨分化、细胞凋亡、增殖和自噬等过程，在口腔疾病的发生发展中发挥着复杂的作用[41]。TNF 信号通路与炎症、细胞凋亡密切相关，不仅可以使 NF-κB 等因子的表达上调，达到募集白细胞的效果，而且能实现炎症级联放大等效应，还能影响牙周骨稳态失衡，影响牙周炎的发展进程[42]。EB 病毒感染与慢性牙周炎关系十分密切，可能通过促进牙周致病菌的黏附和侵袭、直接破坏牙周组织、诱发炎症反应和干扰免疫系统等方面促进牙周炎的发生发展[43]。

综上所述，本研究采用网络药理学方法，探讨了玉女煎治疗牙周炎的有效成分及分子机制。由于中药成分及其作用的复杂性，还需要开展体内外实验对结果进行验证，以期为牙周炎的中医药治疗提供理论依据。

参考文献

[1] 孟焕新. 牙周病学[M]. 4 版. 北京：人民卫生出版社，2012：156.

[2] GENCO R J, VAN DYKE T E. Prevention：reducing the risk of CVD in patients with periodontitis[J]. Nat Rev Cardiol, 2010, 7(9)：479-480.

[3] LUNDBERG K, WEGNER N, YUCEL-LINDBERG T, et al. Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection[J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6(12)：727-730.

[4] KEBSCHULL M, DEMMER R T, PAPAPANOU P N. "Gum bug, leave my heart alone!"—epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis[J]. J Dent Res, 2010, 89(9)：879-902.

[5] WHITMORE S E, LAMONT R J. Oral bacteria and cancer[J]. PLoS Pathog, 2014, 10(3)：e1003933.

[6] MADIANOS P N, BOBETSIS Y A, OFFENBACHER S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease：pathogenic mechanisms[J]. J Clin Periodontol, 2013, 40 Suppl 14：S170-S180.

[7] 李冀. 方剂学[M]. 北京：中国中医药出版社，2012：150-152.

[8] 刘培，李庆隆. 玉女煎对胃火上炎型牙周炎患者牙菌斑指数、牙周袋深度及生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2017，26(30)：3353-3355.

[9] 鲍艳娜，周颖. 玉女煎加味联合米诺环素治疗慢性牙周炎的疗效观察及对龈沟液 TNF-α、CRP 的影响[J]. 世界中西医结合杂志，2019，14(3)：419-422.

[10] 王艳. 玉女煎治疗老年人慢性牙周炎疗效观察[J]. 中华老年口腔医学杂志，2009，7(1)：20-21.

[11] 李树生，张洪玲，张红，等. 玉女煎对慢性牙周炎患者血清 TNF-α、IL-6 的影响[J]. 云南中医学院学报，2017，40(6)：79-81，85.

[12] 沈佳威，潘家乐，林军. 中医辨证论治牙周炎概况[J]. 浙江中西医结合杂志，2019，29(1)：85-86，前插 3.

[13] 李延风，李中宇. 玉女煎治疗慢性牙周炎的随机平行对照研究[J]. 中华中医药学刊，2016，34(1)：242-244.

[14] 马云虎，秦彪. 中药玉女煎治疗急性牙周炎的疗效分析[J]. 口腔医学，2001，21(2)：87-88.

[15] 杨丕山，宋爱梅. TNF-α/NF-κB 信号通路对牙周炎发展和牙周再生的影响及其干预[J]. 口腔医学，2019，39(1)：1-5.

[16] LI M Y, XU Z T. Quercetin in a lotus leaves extract may be responsible for antibacterial activity[J]. Arch Pharm Res, 2008, 31(5)：640-644.

[17] GEOGHEGAN F, WONG R, RABIE A. Inhibitory effect of quercetin on periodontal pathogens in vitro [J]. Phytother Res, 2010, 24(6)：817-820.

[18] 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, 2019：6282635.

[19] CHENG W C, HUANG R Y, CHIANG C Y, et al. Ameliorative effect of quercetin on the destruction caused by experimental periodontitis in rats[J]. J Periodontal Res, 2010, 45(6)：788-795.

[20] GÓMEZ-FLORIT M, MONJO M, RAMIS J M. Identification of quercitrin as a potential therapeutic agent for periodontal applications[J]. J Periodontol, 2014, 85(7)：966-974.

[21] PALACZ-WROBEL M, BORKOWSKA P, PAUL-SAMOJEDNY M, et al. Effect of apigenin, kaempferol and resveratrol on the gene expression and protein secretion of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and interleukin-10 (IL-10) in RAW-264.7 macrophages[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93：1205-1212.

[22] DEVI K P, MALAR D S, NABAVI S F, et al. Kaempferol and inflammation：from chemistry to medicine[J]. Pharmacol Res, 2015, 99：1-10.

[23] LIU J, WANG S C, SUN J Y, et al. Screening of osteoanagenesis-active compounds from *Scutellaria baicalensis* Georgi by hPDLC/CMC-online-HPLC/MS[J]. Fitoterapia, 2014, 93：105-114.

[24] DONALD G, HERTZER K, EIBL G. Baicalein-an intriguing therapeutic phytochemical in pancreatic cancer[J]. Curr Drug Targets, 2012, 13(14)：1772-1776.

[25] FAN G W, ZHANG Y, JIANG X R, et al. Anti-inflammatory activity of baicalein in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages via estrogen receptor and NF-κB-dependent pathways[J]. Inflammation, 2013, 36(6)：1584-1591.

[26] 周志远，卢群，刘洋，等. 豆甾醇的研究及开发进展[J]. 中国当代医药，2015，22(24)：15-17.

[27] 丘创华，侯敢，黄迪南. TNF-α 信号传导通路的分子机理[J]. 中国生物化学与分子生物学报，2007，23(6)：430-435.

[28] 周征，齐霞，杨冬茹. 牙周炎的宿主反应调节治疗[J]. 口腔疾病防治，2019，27(11)：681-688.

[29] ZHANG Y Z, YANG X Y, BIAN F, et al. TNF-α promotes early atherosclerosis by increasing transcytosis of LDL across endothelial cells：crosstalk between NF-κB and PPAR-γ[J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 72：85-94.

（下转第 914 页）