

# 常见黄酮类天然产物对牙槽骨稳态的骨免疫调控研究

黄越<sup>1,2</sup>, 柳芳洲<sup>1</sup>, 赵奕菲<sup>1</sup>, 李悦瑞<sup>1</sup>, 白国辉<sup>1</sup>, 胡欢<sup>1,2\*</sup> (1. 遵义医科大学口腔医学院, 贵州 遵义 563000; 2. 贵州省普通高等学校微生物资源与药物开发特色重点实验室, 贵州 遵义 563000)

**摘要** “骨免疫”强调免疫系统与骨骼系统细胞间的相互作用, 免疫失调会引起炎症刺激, 释放出大量影响骨代谢的炎症因子。牙周炎是一种以牙菌斑为始动因子, 宿主免疫炎症反应、遗传和环境等多种因素造成的牙周组织炎症性破坏的疾病。炎症反应和牙槽骨吸收是牙周炎的两大特征, 免疫系统失调会引起骨稳态失衡(骨形成和吸收的平衡紊乱), 导致牙槽骨丧失。黄酮类天然产物具有抗炎、抗氧化、促成骨及抗微生物等生物学活性, 可有效改善过度炎症对牙周组织的损伤。本文概述了牙槽骨炎症吸收过程中可能涉及到的9条经典炎症信号通路, 并从抑制炎症反应和调节炎症信号通路的方面梳理了近年来报道较多的20个黄酮类天然产物在抑制牙周炎相关牙周组织破坏方面的机制研究进展, 以期为牙周炎的治疗策略提供理论基础和新的思路。

**关键词:** 天然产物; 炎症反应; 信号通路; 牙周炎; 骨免疫学

doi: 10.11669/cpj.2025.02.007 中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2025)02-0153-13

## Advances in Osteoimmunological Modulation of Common Flavonoids in Alveolar Bone Homeostasis

HUANG Yue<sup>1,2</sup>, LIU Fangzhou<sup>1</sup>, ZHAO Yifei<sup>1</sup>, LI Yuerui<sup>1</sup>, BAI Guohui<sup>1</sup>, HU Huan<sup>1,2\*</sup> (1. School of Stomatology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China; 2. Microbial Resources and Drug Development Key Laboratory of Guizhou Tertiary Institution, Zunyi 563000, China)

**ABSTRACT** "Osteoimmunology" is a field that emphasizes the interaction between the immune system and skeletal system cells. Specifically, it explores how dysregulation of the immune system can result in inflammatory stimulation and the release of inflammatory factors, which significantly impact bone metabolism. Periodontitis is an inflammatory destructive disease of periodontal tissue, triggered initially by dental plaque and influenced by host immune inflammatory responses, genetic factors, and environmental factors. Inflammatory response and alveolar bone resorption stand out as prominent features of periodontitis, with immune system imbalance disrupting bone homeostasis, resulting in alveolar bone loss due to the imbalance of bone formation and resorption. Flavonoid natural products exhibit biological activities such as anti-inflammatory, antioxidant, osteogenic promotion, and antimicrobial effects, effectively ameliorating inflammatory damage to periodontal tissues. This paper provides an overview of nine classical inflammatory signaling pathways potentially involved in alveolar bone inflammatory resorption and reviews advancements in the mechanisms of action of 20 flavonoids reported for inhibiting periodontal tissue destruction associated with periodontitis by suppressing inflammatory responses and modulating inflammatory signaling pathways. The aim is to offer theoretical foundations and novel insights to enhance the treatment strategy of periodontitis.

**KEY WORDS:** natural product; inflammatory response; signaling pathway; periodontitis; osteoimmunology

牙周炎是发生在牙周支持组织的慢性感染性疾病, 是一种多因素性疾病, 菌斑微生物为发病的始动因子。微生物与宿主免疫系统之间的失衡, 导致白细胞介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等多种促炎性细胞因子产生, 刺激牙周硬组织破骨细胞增

殖, 诱导牙周软组织细胞外基质降解, 限制骨形成并最终导致牙脱落<sup>[1]</sup>。

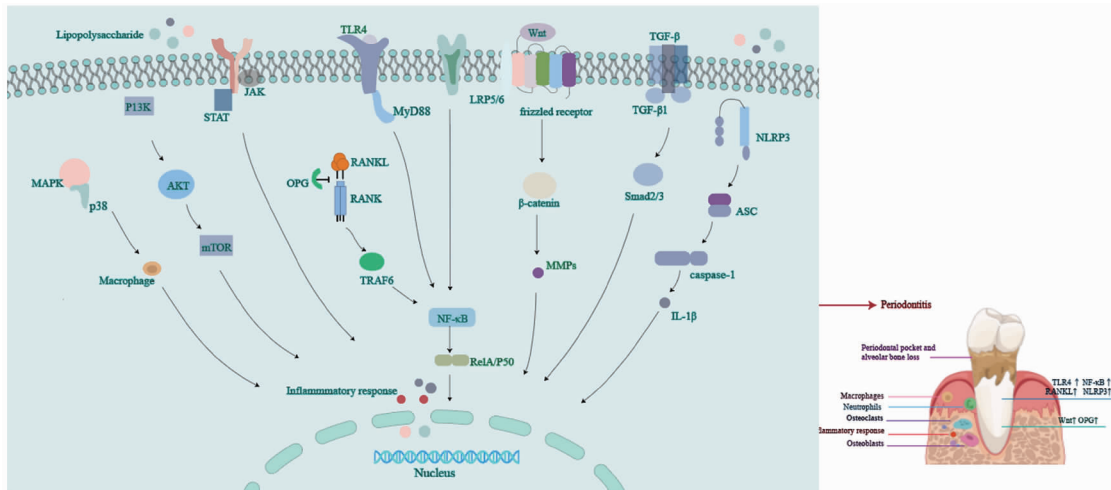
近年来兴起的交叉学科——“骨免疫学”强调骨骼系统和免疫系统在生理和病理状态下, 共享的信号转导通路、细胞因子、趋化因子、激素和转录因子等介导骨细胞与免疫细胞

**基金项目:** 贵州省科技计划项目资助(黔科合基础-ZK[2021]一般439); 遵义市科技计划项目(遵市科合 HZ 字[2024]340号); 遵义医科大学2018年度学术新苗培养及创新探索专项项目资助(黔科合平台人才[2018]5772-010)

**作者简介:** 黄越, 女, 硕士研究生 研究方向: 口腔微生态及口腔感染性疾病的防治 \* **通讯作者:** 胡欢, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师 研究方向: 口腔微生态及口腔感染性疾病的防治, 天然产物发现及生物合成 Tel: (0851)28609493

间的相互作用<sup>[2-3]</sup>。Wnt、Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性小体和核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 等信号通路通过调控破骨细胞、成骨细胞、骨细胞、牙周韧带细胞、巨噬细胞和适应性免疫细胞的增殖、分化、凋亡和自噬等生命活动, 调节炎症介质表达, 影响核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)/ 核因子- $\kappa$ B

受体活化因子 (receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)/ 骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 系统平衡, 参与牙槽骨修复重建。此外, 牙槽骨的骨改建也涉及磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K)/ 蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/ 转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等信号通路。这些信号通路相互交织构成复杂的调控网络, 介导牙槽骨稳态 (图 1)。



MAPK - 丝裂原活化蛋白激酶; PI3K - 磷脂酰肌醇 3-激酶; AKT - 蛋白激酶 B; mTOR - 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; JAK - Janus 激酶; STAT - 转录激活因子; OPG - 骨保护素; RANK - 核因子- $\kappa$ B 受体活化因子; RANKL - 核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体; TRAF6 - 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; NF- $\kappa$ B - 核因子- $\kappa$ B; TLR4 - Toll 样受体 4; MyD88 - 髓样分化因子 88; MMP - 基质金属蛋白酶; TGF- $\beta$  - 转化生长因子- $\beta$ ; NLRP3 - NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; ASC - 凋亡相关斑点样蛋白; IL-1 $\beta$  - 白细胞介素-1 $\beta$ 。

图 1 参与调控牙周炎牙槽骨改建的经典炎症信号通路示意图

牙周炎的治疗主要包括基础治疗、药物治疗和手术治疗等。现有的牙周炎治疗药物主要以抗菌、消炎或促再生为目的, 抑制已产生的炎症, 并促进缺损组织的再生修复。黄酮类天然产物近年来在牙周炎治疗中显示出巨大的应用价值, 它们主要通过调控炎症信号通路抑制炎症细胞因子、破骨细胞的生成, 同时抑制氧化应激反应, 达到抗炎、抗氧化、促成骨等作用。

## 1 骨免疫学与牙周炎

骨骼和免疫系统之间存在双向动态作用关系, 免疫调节失衡产生的大量炎症细胞和促炎细胞因子通过复杂的互作网络参与骨稳态的调节, 导致不同程度的骨丢失<sup>[4]</sup>。牙周炎是一种会引起炎症性骨流失的慢性病。患牙周炎时, 微生物与宿主间异常的相互作用持续激活免疫系统, 诱导炎症免疫反应, 进而导致骨流失。生理条件下, B 细胞可分泌 OPG 来抑制 RANKL-RANK 受体相互作用, 导致破骨细胞的分化成成熟发生障碍, 抑制破骨细胞的骨吸收功能; 骨代谢紊乱时, 炎症状态下活化的 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞分泌促破骨细胞生成因子, 如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、RANKL 等, 通过 MAPK、NF- $\kappa$ B 和 PI3K/ AKT、JAK/STAT 等途径直接刺激破骨细胞分化, 干扰

成骨细胞功能, 导致局部骨质破坏<sup>[5-7]</sup>。此外, IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、RANKL/OPG 是评估牙周炎症和骨破坏的重要标志, 还可以促进组织蛋白酶和胶原溶解酶 (基质金属蛋白酶, matrix metalloproteinase, MMP) 的表达, 导致细胞外间质降解而限制骨形成并造成组织破坏<sup>[8-10]</sup>。

### 1.1 关键免疫细胞和细胞因子在牙周炎骨吸收中的作用

牙周致病菌感染诱发的宿主过度免疫反应被认为是牙周炎发病的重要机制, 涉及的主要免疫细胞包括单核/巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞等<sup>[11]</sup>。

根据功能可将巨噬细胞分为 2 类, 即 M1、M2 型巨噬细胞; M1 型巨噬细胞在免疫反应中可促进机体炎症反应, M2 型巨噬细胞可促进细胞增殖和组织修复<sup>[12]</sup>。巨噬细胞在牙周致病菌及其代谢物刺激下, 如牙龈卟啉单胞菌的产物脂多糖 (*Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide, P. g-LPS) 与巨噬细胞受体 TLR4 结合后激活巨噬细胞向 M1 极化, 分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、MMP 等促炎因子, 促进牙周组织局部炎症<sup>[13-16]</sup>。

牙周致病菌及其毒素在入侵牙周组织时, 可激活局部免疫环境中的固有免疫应答和特异性免疫应答, 辅助性 T (helper T, Th) 细胞介导的细胞免疫应答是特异性免疫应答

的重要组成部分。根据 Th 细胞在炎性疾病中的作用,可将其分为 Th1、Th2、Th17 及调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)4 种细胞亚型<sup>[17]</sup>。这 4 种细胞分别通过分泌不同的细胞因子(IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-17A 和 IL-10)来介导牙周炎局部的组织损伤<sup>[18-19]</sup>。慢性牙周炎患者外周血 Treg 降低, Th17 升高,随着病情加重, Th17/Treg 比率进一步上升<sup>[20]</sup>。

B 细胞在慢性牙周炎中具有双重作用,它是 RANKL 的重要来源,能诱导 RANKL 依赖性的牙槽骨破坏<sup>[21]</sup>。此外, B 细胞也可以在牙周炎时发挥保护作用,将 B10 细胞应用于全身治疗小鼠实验性牙周炎时,可以减少小鼠牙龈组织中 RANKL/OPG、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达,促进抑炎因子 IL-10 的产生<sup>[22]</sup>。

## 1.2 关键炎症信号通路在牙周炎骨吸收中的作用

### 1.2.1 RANKL/RANK/OPG 信号通路

在牙槽骨重建过程中, RANKL/RANK/OPG 信号通路主要参与破骨细胞的激活,导致骨吸收<sup>[23]</sup>。RANKL 多肽是发现于成骨细胞或基质细胞表面的 II 型跨膜蛋白,它直接与破骨细胞表面的同源受体 RANK 相互作用。当 RANKL 与其受体 RANK 结合时,肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF6) 被召集,激活下游核因子 NF- $\kappa$ B 相关信号级联,引起 NF- $\kappa$ B 核易位,启动破骨细胞特异性基因转录,促进破骨细胞分化、融合、活化和存活<sup>[24]</sup>。OPG 是一种可溶性 RANKL 诱饵受体,主要由成骨细胞产生,可通过阻止 RANKL 与 RANK 结合来抑制破骨细胞骨吸收<sup>[25]</sup>。生理状态下, RANKL 的表达弱于 OPG,破骨细胞生成较少,牙周内环境相对稳定;而牙周病活跃期可观察到 RANKL/OPG 系统失衡,表现为 RANKL 表达增高, OPG 降低,促进破骨细胞形成,引起牙槽骨骨质吸收,影响其骨密度和骨强度<sup>[19,26]</sup>。

### 1.2.2 NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 被称为炎症调控的开关,其转录入核活化可促进炎症因子转录释放<sup>[27]</sup>。经典激活途径是由各种先天和后天免疫介质诱导发生的,如促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )、Toll 样受体(TLRs)和 T 细胞抗原受体(TCR/BCR)结合体<sup>[28-29]</sup>,激活  $\kappa$ B 抑制因子激酶,促进 NF- $\kappa$ B 异二聚体 RelA/p50 瞬态核易位,调控促炎基因转录<sup>[30]</sup>。大量研究表明,口腔致病菌及其毒性产物 LPS 可以通过经典的 NF- $\kappa$ B 信号通路诱导炎症巨噬细胞激活<sup>[31]</sup>,通过产生促炎因子,如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、活性氧(reactive oxygen species, ROS)等增强炎症反应并加重牙周骨组织破坏<sup>[32]</sup>。例如, P. g-LPS 可以促进 NF- $\kappa$ B p65 磷酸化,通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路增强 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等相关炎症因子的表达,进一步引发炎症反应,刺激破骨细胞中的 RANKL 表达使得破骨细胞活化,最终导致骨吸收<sup>[33]</sup>。通过腹腔注射吡非尼酮抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,可导致 LPS 诱导的促炎细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等表达受到抑制, RANKL 诱导的破骨细胞生成下降,明显减轻实验小鼠牙周炎的牙槽骨损失<sup>[34]</sup>。

### 1.2.3 TLR 信号通路

TLR4 是连接固有免疫和适应性免疫的关键桥梁<sup>[35]</sup>。据报道<sup>[36]</sup>, TLR4 可介导革兰阴性菌 LPS

引起的人牙周膜成纤维细胞(human periodontal ligament fibroblast, hPDLF)的炎症反应以及牙槽骨的破坏。牙周致病细菌通过 LPS-TLR4 途径长期刺激机体,一方面促进牙周组织细胞与免疫细胞表面 RANK 的表达;同时介导细胞反应释放的促炎因子如 IL-6、TNF- $\alpha$ ,进一步促进 T 细胞与 B 细胞表达 RANKL,显著增加局部 RANKL 的表达<sup>[37]</sup>。TLR4 还可通过靶向髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)激活 NF- $\kappa$ B 促炎信号通路,促使效应细胞分泌细胞因子,在炎症反应中发挥重要作用<sup>[38]</sup>。在慢性牙周炎的牙周组织中 TLR4 及其下游 MyD88、NF- $\kappa$ B 的表达均明显增加, TLR4 通过细胞内 MyD88 进行信号转导,激活 NF- $\kappa$ B 后使其入核并启动 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达<sup>[39-41]</sup>。

### 1.2.4 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

Wnt 蛋白配体与细胞膜上的 Frizzled 受体、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(low density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP 5/6)等结合形成异源二聚体复合物,激活经典(依赖  $\beta$ -catenin)和非经典 Wnt(不依赖  $\beta$ -catenin)信号通路介导细胞内信号的传递<sup>[42]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 通路在骨形成中起关键作用:当该通路被激活时,骨形成启动;当它被抑制时,骨形成则受阻<sup>[43]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活还能够下调 MMPs 的表达,进而减轻牙周炎软组织破坏<sup>[44]</sup>。

### 1.2.5 NLRP3 炎症小体

NLRP3 炎症小体由 NLRP3 蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)和半胱氨酸天冬蛋白酶 1 前体(pro-caspase-1)组成<sup>[45]</sup>。NLRP3 炎症小体被激活时,它与接头蛋白/结合蛋白结合,其中包括 caspase 募集域和 pyrin 域,然后 NLRP3/ASC 复合物募集并结合 caspase-1,同时诱导其激活产生 IL-1 $\beta$ <sup>[46-47]</sup>。IL-1 $\beta$  由巨噬细胞、单核细胞等多种细胞分泌,参与机体炎症反应。因此,推测 NLRP3 炎症小体可能有助于炎症性牙周炎的发生。牙周炎患者龈沟液中, NLRP3、半胱氨酸天冬蛋白酶-1(caspase-1)和 IL-18 检出增多<sup>[48]</sup>,甚至唾液和血清 NLRP3 水平也有所提高<sup>[49]</sup>。

### 1.2.6 MAPK 信号通路

MAPK 家族包括细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和 p38 MAPK 等亚族。MAPK 信号通路是成骨细胞分化和矿化的重要细胞信号通路<sup>[50]</sup>。牙周炎会导致 p38 MAPK 磷酸化, RANKL 和环氧化物酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2) mRNA 表达上调, OPG 表达下调,表明 p38 MAPK 通路参与了 RANKL、OPG 在牙周炎中的表达<sup>[51]</sup>。此外, p38MAPK 通路可调控炎症免疫应答相关的巨噬细胞极化生物标示物的表达,如 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和 IL-10 等<sup>[52]</sup>。

### 1.2.7 PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号通路是包括牙周炎在内的炎症发生发展中最常被激活的信号通路之一<sup>[53]</sup>。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是 AKT 的重要底物,研究发现在牙龈卟啉单胞菌激活 PI3K/AKT 信号轴之后, mTOR 磷酸化会抑制抗菌自噬,以逃避免疫监视并在树突状细胞中存活<sup>[54]</sup>。在高糖

和炎症环境下 PI3K/AKT 信号通路下调则会抑制人牙周膜干细胞(human periodontal ligament stem cells, hPDLSCs)的成骨分化和成骨细胞的增殖<sup>[55-56]</sup>,进一步探寻调控该信号通路上游因子,或能为糖尿病牙周炎的治疗提供干预靶点。

**1.2.8 JAK/STAT 信号通路** JAK/STAT 通路参与多种免疫过程,包括细胞生长、增殖、分化、凋亡和炎症反应。它的基本功能为将信号从细胞膜受体传导至细胞核中<sup>[57]</sup>,接收到相应刺激后 JAKs 先出现磷酸化,随后 STATs 出现下一步的反应。与健康个体相比,牙周炎患者牙龈的内皮细胞中炎症相关 JAK-STAT 和 NF- $\kappa$ B 信号传导途径显著上调<sup>[58]</sup>。在 hPDLSCs 炎症模型中,JAK/STAT 通道相关蛋白磷酸化水平增加,也进一步表明 JAK/STAT 通路参与牙周炎的发生发展<sup>[59]</sup>。

**1.2.9 TGF- $\beta$  信号通路** TGF- $\beta$  的大部分生物学功能由 Smad 信号转导途径介导,并受到 MAPK、Wnt 等信号通路的影响<sup>[60]</sup>。B 细胞消耗疗法之所以能够减少牙周炎牙槽骨丢失是因为 B 细胞表达高水平的 TGF- $\beta$ 1,并上调 Smad 2/3 表达和下调 Runt-相关转录因子-2(runt-related transcription factor-2, RUNX2)表达来抑制成骨细胞分化<sup>[61]</sup>。此外,牙周韧带相关蛋白-1(periodontal ligament-associated protein 1, PLAP-1)可以与 TGF- $\beta$ 1 结合后竞争性减弱与 TGF- $\beta$ 1 受体的结合,级联减弱下游通路的转导,导致 Smad1 磷酸化水平升高,从而促进破骨细胞分化。当 PLAP-1 靶向基因敲除则可抑制破骨细胞分化,减少牙槽骨吸收<sup>[62-63]</sup>。

## 2 常见黄酮类天然产物对牙周炎的防治机制

黄酮类化合物是植物中广泛分布的一大类次级代谢产物,已报道的化合物超过 10 000 个,结构多样且具有抗炎、抗氧化、促成骨等重要的药理活性。根据其结构不同可分为黄酮类、黄酮醇类、异黄酮类等亚型(结构见表 1),其基本母核为 2-苯基色原酮类化合物,目前泛指由 2 个苯环(A 环与 B 环)通过中间三碳原子相连而成的一系列化合物。不同分子结构的黄酮类化合物表现出不同程度的抗炎效果,与以下结构有密切关系:①C 环中的 2 和 3 之间双键;②羟基的位置和数量;③羟基糖基化或甲氧基化等<sup>[64]</sup>。影响抗氧化活性的结构因素包括:①B 环 3',4'-邻位羟基结构;②C 环中的 2 和 3 之间双键和 4 位羰基;③3 和 5 位的羟基等<sup>[65]</sup>。黄酮类化合物在牙周炎的防治中具有抗炎、抗氧化、促成骨及抗微生物等重要的药理活性(图 2)。

### 2.1 柚皮苷

柚皮苷(naringin,分子式:  $C_{27}H_{32}O_{14}$ ,相对分子质量: 580.535)又称柚苷、柑橘苷、异橙皮苷,为骨碎补、枳实、枳壳和化橘红等中药的主要药效成分<sup>[66]</sup>。柚皮苷可以激活 ERK1/2 信号传导或者抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,促进碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、RUNX2、骨钙素(osteocalcin, OCN)等成骨相关基因和  $\beta$ -catenin 蛋白表达,以及矿化结节的形成,有效诱导牙周膜干细胞的成骨分化,促进牙周组织再生<sup>[67-68]</sup>。柚皮苷水凝胶有利于药物在炎症组织中

的递送和爆发释放,柚皮苷作为抗氧化剂,还可以抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,下调 TLR2 和 TNF- $\alpha$  的表达,有效抑制牙周炎症<sup>[69]</sup>。

### 2.2 黄芩苷

黄芩苷(baicalin,分子式:  $C_{21}H_{18}O_{11}$ ,相对分子质量: 446.361)是从黄芩中分离得到的一种黄酮类化合物,具有强效抗炎活性。黄芩苷可以通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 和 RANKL/OPG 信号通路,促进成骨标志物[如 OCN、RUNX2、OPG、核心结合因子  $\alpha$ 1(core binding factor  $\alpha$ 1, Cbfa1)]的表达,促进人成牙骨质细胞和人牙周膜细胞(human periodontal ligament cells, hPDLSCs)向成骨分化<sup>[70-72]</sup>;负调控 TLR 信号转导,例如阻断 TLR2 和 TLR4/MyD88/p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路,有效抑制炎症牙龈组织中 TLR2、TLR4、MyD88、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8 的表达及 p38MAPK、NF- $\kappa$ B 和 JNK 的激活,减轻炎症反应和牙槽骨流失<sup>[73-74]</sup>;也可以抑制 MMP-1 金属蛋白酶组织抑制剂-1(tissue inhibitors of metalloproteinase-1, TIMP-1)的表达,刺激 hPDLSCs 的 I 型胶原(type I collagen, COL-1)生成,促进胶原修复<sup>[70]</sup>。而纳米胶束或水凝胶负载黄芩苷可控制药物缓释,提高生物利用度,对牙周炎的治疗效果优于游离黄芩苷<sup>[75-77]</sup>。

### 2.3 槲皮素

槲皮素(querctin,分子式:  $C_{15}H_{10}O_7$ ,相对分子质量: 302.236)广泛存在于蔬菜、水果和中草药中,具有抗炎、抗氧化、降糖等多种药理学活性<sup>[78]</sup>。槲皮素一方面可通过抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 炎症小体通路来减弱炎症条件对 hPDLSCs 中成骨相关基因和蛋白的抑制作用<sup>[79]</sup>,直接抑制人牙龈成纤维细胞中 p65 和 I $\kappa$ B 的磷酸化<sup>[80]</sup>,或调节巨噬细胞的 NF- $\kappa$ B: A20 轴来减少炎症细胞因子的产生<sup>[81]</sup>;也可以降低 P. g-LPS 诱导的炎症因子水平,抑制其激活的 AKT/AMPK/mTOR 信号转导,上调 B 淋巴细胞瘤基因-2 蛋白(B-cell lymphoma-2 protein, Bcl-2,一种抗凋亡蛋白)和下调 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax,一种促凋亡蛋白)的表达发挥抗细胞凋亡作用,发挥对牙周炎的保护作用<sup>[82]</sup>。另一方面,槲皮素可以激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)信号传导,提高牙周膜细胞的抗氧化能力<sup>[83]</sup>;干扰活性氧-巨噬细胞极化级联反应,介导巨噬细胞 M1 型(促炎)向 M2 型(抗炎)极化,降低 IL-6、TNF- $\alpha$  促炎因子的表达,重塑 Th17/Treg 稳态,消除炎症,促进牙槽骨再生<sup>[84-86]</sup>。

### 2.4 金丝桃苷

金丝桃苷(hyperoside,分子式:  $C_{21}H_{20}O_{12}$ ,相对分子质量: 464.376)又名槲皮素-3-O- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷,是一种主要存在于山楂、连翘和菟丝子中的黄酮醇苷<sup>[87-88]</sup>。在体外实验中,金丝桃苷可以通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路促进骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化,减少破骨细胞形成和牙槽骨吸收<sup>[89]</sup>。在体内实验中,金丝桃苷干预后实验性牙周炎大鼠牙周组织中 TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B mRNA 和蛋白水平显著降低,血清 RANKL、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平显著升高,而金丝

表 1 常见黄酮类天然产物结构信息

No.	黄酮类化合物	基本骨架	R3	R5	R6	R7	R8	R2'	R3'	R4'	R5'
1	Naringin		H	OH	ONG	H	H	H	OH	H	H
2	Baicalin		H	OH	OH	Ge	H	H	H	H	H
3	Quercetin		OH	OH	H	OH	H	H	H	OH	OH
4	Hyperoside		OGA	OH	H	OH	H	H	H	OH	OH
5	Isorhamnetin		OH	OH	H	OH	H	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H
6	Rutin		ORG	OH	H	OH	H	H	OH	OH	H
7	Luteolin		H	OH	H	OH	H	H	OH	OH	H
8	Myricetin		OH	OH	H	OH	H	H	OH	OH	OH
9	Kaempferol		OH	OH	H	OH	H	H	H	OH	H
10	Silibinin		OH	OH	H	OH	H				
11	Fisetin		OH	H	H	OH	H	H	OH	OH	H
12	Taxifolin		OH	OH	H	OH	H	H	H	OH	OH
13	Farrerol		H	OH	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	OH	H
14	Puerarin		-	H	H	OH	Cglc	H	H	OH	H
15	Daidzein		-	H	H	OH	H	H	H	OH	H
16	Hesperetin		-	H	OH	H	OH	H	OH	OH	H
17	Genistein		-	OH	H	OH	H	H	H	OH	H
18	Icarin		ORH	OH	H	OGL	-	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
19	Isoliquiritigenin		OH	H	-	-	-	H	H	OH	H
20	Mangiferin		-	H	OH	Cglc	OH	H	OH	OH	H

注: ONG --O-[6-脱氧-α-L-甘露吡喃糖基-β-D-吡喃葡萄糖基; Ge --β-D-葡萄糖醛酸; OGA --O-β-D-吡喃半乳糖基; ORG --O-[6-脱氧-α-L-吡喃甘露糖基-β-D-吡喃葡萄糖基; Cglc --C-吡喃葡萄糖; ORH --O-α-L-吡喃鼠李糖基; OGL --O-β-D-吡喃葡萄糖。

桃苷 + TLR4 激活剂组趋势相反,骨吸收增加,金丝桃苷可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 炎症通路抑制炎症反应,缓解牙周组织损伤<sup>[90]</sup>。

### 2.5 异鼠李素

异鼠李素 (isorhamnetin, 分子式: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>, 相对分子质量: 316. 262) 主要从银杏、沙棘等药用植物中分离获得,具有抗炎、抗氧化等活性<sup>[91]</sup>。异鼠李素可以显著抑制中间普雷沃菌脂多糖 (*Prevotella intermedia* LPS) 诱导的 IL-6 的产生,上调血红素氧合酶-1 (heme oxygenase 1, HO-1) 的表达量,通

过抑制 NF-κB p50 亚基的核转位和 DNA 结合活性以及减弱信号转导子和转录激活子 1 (signal transducer and activator of transcription-1, STAT-1) 信号传导来抑制 NF-κB 信号传导,阻断由 IL-6 介导的宿主破坏性过程<sup>[92]</sup>;也可以激活 Nrf2 信号通路抑制 LPS 诱导的人牙龈成纤维细胞中前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、一氧化氮 (NO)、IL-6 和 IL-8 的浓度,缓解牙周组织炎症反应<sup>[93]</sup>。

### 2.6 芦丁

芦丁 (rutin, 分子式: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>16</sub>, 相对分子质量: 610. 518)

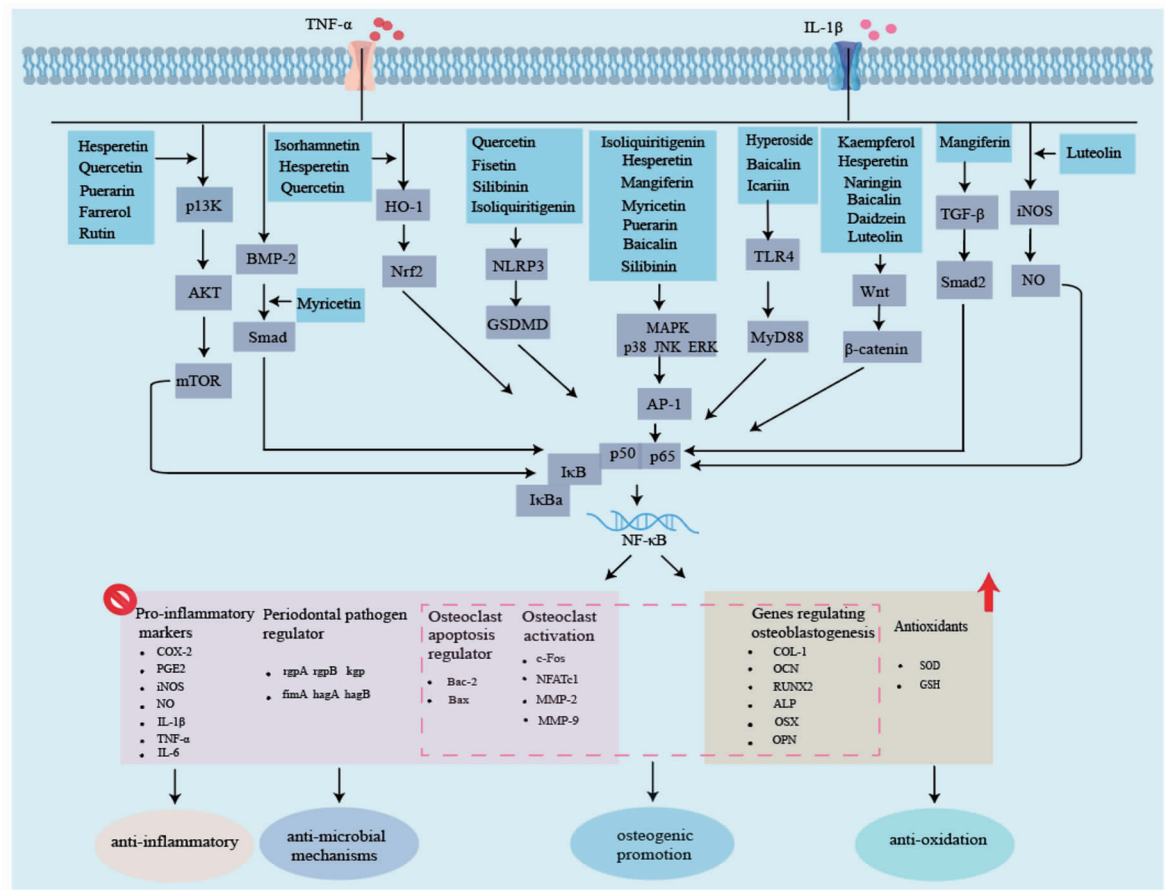


图2 黄酮类化合物在牙周炎防治中的抗炎、抗氧化、促成骨及抗微生物作用机制

又名芸香苷,广泛存在于荞麦、茶叶、苹果等植物中,具有与内源性雌激素 17-β-雌二醇(E2)相似的平面双苯环结构,发挥类雌激素作用,具有抗氧化、抗炎等药理活性<sup>[94]</sup>。芦丁主要通过 G 蛋白偶联受体 30(G protein-coupled receptor 30, GPR30,一种雌激素受体,可传导 E2 的快速效应,与骨骼形成密切相关)介导的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路增强 hPDLSCs 的增殖和成骨分化(骨形成相关基因 *COL-1*、*OCN*、*RUNX2* 和 *ALP* 的转录水平升高)<sup>[95]</sup>;也通过该信号通路来抑制 ROS,增加氧化应激因子[超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)]的分泌,促进 hPDLSCs 的抗氧化应激能力<sup>[96-97]</sup>。芦丁也可以通过抑制 mTOR 磷酸化来抑制 TNF-α 激活的 mTOR 信号转导,逆转炎症环境对 hPDLSCs 成骨分化的损伤<sup>[98]</sup>。另一方面,芦丁还可以显著降低骨形成部位的 MMP1、MMP3、MMP9 和 MMP13 的表达量,上调 III 型胶原 α1(collagen type III alpha 1, COL-3A1)促进矿化,促进骨愈合<sup>[99]</sup>。

### 2.7 木犀草素

木犀草素(luteolin,分子式:  $C_{15}H_{10}O_6$ , 相对分子质量: 286.236)广泛存在于水果和蔬菜中,如芹菜、甜椒、胡萝卜<sup>[100]</sup>。木犀草素可以直接抑制牙龈卟啉单胞菌的主要毒力因子——牙龈蛋白酶的蛋白水解活性,限制其在口腔的生长和生物膜形成<sup>[101]</sup>。在体外实验中,木犀草素一方面可以通

过 T 细胞核因子 1(nuclear factor of activated T cells 1, NFATc1)激活 Oct-4/Sox2 信号,有效维持 hPDLSCs 的多能分化潜能<sup>[102]</sup>;也可以通过激活 Wnt/β-catenin 通路增加成骨分化相关基因,如骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)、OCN、RUNX2、cyclinD1 和 β-catenin 的表达,加速 hPDLSCs 的成骨分化<sup>[103]</sup>。另一方面,木犀草素可以抑制 LPS 刺激下巨噬细胞的 NF-κB 和 STAT1 通路,降低促炎因子 NO 和 IL-6 介导的牙周组织破坏性进程<sup>[104]</sup>;也可以通过调控 RANKL/OPG 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)/NO 信号通路抑制单核巨噬细胞向破骨细胞分化,降低破骨细胞活性,减少牙槽骨吸收<sup>[105]</sup>。在动物实验中,木犀草素干预可以抑制蛋白激酶 R(protein kinase R, PKR)介导的炎症反应,发挥上级免疫调节作用<sup>[106]</sup>;同时,干预后牙周炎组的牙周组织切片中成骨细胞计数增多, BMP-2 水平显著上调,明显改善了牙周炎引起的成骨抑制<sup>[107]</sup>。

### 2.8 杨梅素

杨梅素(myricetin,分子式:  $C_{15}H_{10}O_8$ , 相对分子质量: 318.235)是一种从杨梅树的树皮中分离得到的多羟基黄酮醇化合物,具有抗炎、促成骨等作用<sup>[108]</sup>。杨梅素首先可以下调牙龈卟啉单胞菌的重要毒力因子的表达,包括蛋白酶(*rgpA*、*rgpB* 和 *kgp*)和黏附素(*fimA*、*hagA* 和 *hagB*),降低致病菌的生长和毒力<sup>[109]</sup>。其次,可以剂量依赖地调节 BMP-2/Smad

和 ERK/JNK/p38MAPK 信号传导途径,上调 ALP 活性及骨形成相关因子[如 Runx2、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)]的表达,显著促进 hPDLSCs 的成骨分化<sup>[110]</sup>,抑制 RANKL 刺激的单核巨噬细胞的破骨分化,下调 *c-Fos*、*NFATc1* 基因的表达<sup>[111]</sup>;同时,还阻断了 I $\kappa$ B 降解以及环氧合酶-2(COX-2)和 PGE2 的合成和表达,显著减少炎症细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ),有助于炎症控制<sup>[112-114]</sup>。此外,杨梅素可以减少 MMP-1、MMP-2 和 MMP-8 的表达,缓解牙龈细胞外基质胶原蛋白的降解,阻止牙周组织的破坏性损伤<sup>[111]</sup>。

## 2.9 山柰酚

山柰酚(kaempferol, 分子式: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>, 相对分子质量: 286.236)主要来源于山柰、高良姜、蜂胶等传统中药材,具有抗菌、抗氧化、抗炎等药理活性<sup>[115]</sup>。山柰酚可激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,通过上调 hPDLSCs 中  $\beta$ -catenin、p-GSK3 $\beta$  (Ser9)以及下游信号因子淋巴增强结合因子(lymphoid enhancer binding factor, LEF)的表达,来显著增加 ALP、RUNX2、Sp7 转录因子(Sp7 transcription factor, SP7)、骨  $\gamma$ -羧基谷氨酸蛋白(bone gamma-carboxyglutamate protein, BGLAP)的蛋白表达量,促进 hPDLSCs 的增殖、ALP 活性和矿物沉积<sup>[116]</sup>。山柰酚也可以通过上调 HO-1 减少牙周致病菌来源 LPS 诱导的 ROS 产生,在翻译水平上抑制 iNOS 蛋白表达和 NO 产生,防止过量 NO 导致 MMP 失活而引起的基质降解<sup>[117]</sup>。在动物实验中,山柰酚也能显著降低牙周炎牙龈组织 MMP-1 和 MMP-8 的表达,减少牙周炎软硬组织的破坏<sup>[118]</sup>。

## 2.10 水飞蓟素

水飞蓟素(silibinin, 分子式: C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>, 相对分子质量: 482.436)是从水飞蓟种子中提取的一类新型黄酮类化合物。水飞蓟素可通过阻断 NF- $\kappa$ B/ NLRP3 和 MAPK 信号通路以及 NFATc1 的表达和诱导,上调 Nrf2 的表达和抑制 RANKL 表达,降低 RANKL/OPG 比值,减少破骨细胞前体分化;降低 LPS 刺激下人牙龈成纤维细胞的炎症细胞因子、趋化因子和氧化应激的产生,清除自由基、减少牙龈炎症<sup>[119-120]</sup>;也可以降低 MMP-1 和 MMP-3 水平,减少软组织的破坏<sup>[121]</sup>。

## 2.11 漆黄素

漆黄素(fisetin, 分子式: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>, 相对分子质量: 286.236)存在于多种水果、蔬菜和中药黄芩、漆树等植物,具有抗炎、抗氧化等作用<sup>[122]</sup>。研究发现:①漆黄素可通过成纤维细胞生长因子受体 1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)/TLR4/NLRP3 炎症小体通路抑制炎症反应、逆转组织病理学损伤、减少牙槽骨间隙,减轻牙周炎症状<sup>[123]</sup>;②漆黄素能阻断 LPS 介导的 MAPK、AKT 的活化和 COX-2 的表达,抑制骨吸收;同时减少促炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6)的表达,即漆黄素能减少炎症,抑制牙槽骨吸收<sup>[124]</sup>。

## 2.12 花旗松素

花旗松素(taxifolin, 分子式: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>, 相对分子质量: 304.252)又名二氢槲皮素,广泛存在于落叶松、水飞蓟等多种松科与蔷薇科的植物中,具有抗氧化、抗炎、抗菌等作用<sup>[125]</sup>。花旗松素一方面可以通过下调 Bax 和上调 Bcl-2 的

蛋白表达来抑制牙周炎诱导的细胞凋亡,减少牙周组织损伤;另一方面,以剂量依赖方式通过 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成,并增加了成骨细胞活性(BMP-2、OCN、COL-1 和 ALP 表达增加)<sup>[126-127]</sup>。

## 2.13 杜鹃素

杜鹃素(farrerol, 分子式: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>, 相对分子质量: 300.306)是一种从杜鹃花中分离的二氢黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗菌等活性。杜鹃素可以通过抑制 PI3K/AKT 和 mTOR/STAT3 信号通路来抑制炎症细胞因子如 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8 等产生以及破骨细胞生成,减轻牙周组织炎症反应,有效减少牙槽骨吸收<sup>[128-129]</sup>。

## 2.14 葛根素

葛根素(puerarin, 分子式: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>, 相对分子质量: 416.378)是一种从植物葛根中提取出来的异黄酮类化合物,发挥雌激素样作用,具有保骨、抗炎、抗氧化等活性<sup>[130]</sup>。葛根素可以阻断 MAPK、NF- $\kappa$ B 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活,抑制 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-23、IL-17 等促炎因子的表达;减少引起牙龈和牙周膜胶原降解的 MMP-2 和 MMP-9 的产生;抑制 RANKL 表达量,降低 RANKL/OPG 比值,增加 ALP 活性、Runx2、OCN、COL-I 表达,促进 hPDLSCs 成骨分化,有效抑制炎症、减少胶原破坏和破骨细胞形成,防止牙槽骨吸收<sup>[131-136]</sup>。

## 2.15 大豆苷元

大豆苷元(daidzein, 分子式: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>, 相对分子质量: 254.238)是一种从大豆中提取的异黄酮,可作用于雌激素受体,又称为非甾体类植物雌激素化合物<sup>[137]</sup>。大豆苷元可以显著逆转实验性牙周炎引起的牙槽骨高度丢失以及骨小梁微结构的恶化<sup>[138]</sup>。这可能是因为大豆苷元可以通过调节 NF- $\kappa$ B p50 亚基的核转位和 DNA 结合活性来抑制 NF- $\kappa$ B 转录活性,并阻断 STAT1 磷酸化,从而显著抑制致病菌 LPS 介导的 NO 和 IL-6 的产生及其转录表达<sup>[139]</sup>。此外,大豆苷元也可以促进 hPDLSCs 的增殖、细胞活力和 ALP 活性,并通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路显著提高成骨分化相关蛋白,促进 hPDLSCs 的成骨分化<sup>[140]</sup>。

## 2.16 橙皮素

橙皮素(hesperetin, 分子式: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>, 相对分子质量: 302.279)是一种主要存在于柠檬和橙子等柑橘类水果中的异黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化等多种药理活性。橙皮素可以通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,清除 ROS;抑制 NF- $\kappa$ B、MAPK 信号通路,有效抑制破骨细胞特异性标志物(*c-Fos*、*NFATc1*)的表达,降低体内 RANKL/OPG 比值,抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成<sup>[141]</sup>;激活 PI3K/AKT、Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,上调 ALP、RUNX2、成骨细胞特异性转录因子(osterix, OSX)、Fos 相关抗原 1 IA 型胶原(FRA1)、COL-1A 和 OPN 的蛋白表达,增加 hPDLSCs 的成骨潜能,减少牙槽骨吸收<sup>[55]</sup>。

## 2.17 染料木素

染料木素(genistein, 分子式: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>, 相对分子质量:

270. 237) 又称为染料木黄酮、金雀异黄酮,是广泛存在于染料木、槐角、山豆根等豆科植物中的一种异黄酮类化合物<sup>[142]</sup>。染料木素一方面可通过抑制破骨细胞特异性分子的表达,显著阻止 NF- $\kappa$ B 配体受体激活剂或 LPS 刺激的巨噬细胞中破骨细胞的分化<sup>[143]</sup>;另一方面减弱了炎症相关因子的表达,如 NOS2、COX-2、TNF- $\alpha$ 、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、MMP-2、MMP-9、NO 和 IL-6,改善牙周炎引起的骨小梁间隙增大、骨密度降低的症状,减少骨吸收<sup>[143-144]</sup>。

### 2.18 淫羊藿苷

淫羊藿苷 (icariin, 分子式为:  $C_{33}H_{40}O_{15}$ , 相对分子质量为: 676. 662) 主要从淫羊藿茎叶或全草中分离获得,具有促进骨再生和骨修复、抗炎等作用<sup>[145]</sup>。淫羊藿苷及其纳米改性水凝胶一方面可以下调促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ , 上调抗炎因子 IL-10, 缓解牙周局部炎症, 促进牙周组织中成骨相关蛋白 (如 Runx2、骨钙素、OPN) 的表达和矿化水平, 有效减少牙槽骨吸收面积和高度, 诱导新骨形成<sup>[146-149]</sup>; 另一方面, 可以通过抑制 TLR4 和磷酸化 p65 的表达并阻断 p65 核易位来抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路, 增加 BMP-2、COL-1、OPG 和 ALP 表达, 促进 hPDLCS 的成骨分化和细胞外基质合成, 促进牙周组织再生<sup>[150]</sup>。

### 2.19 异甘草素

异甘草素 (isoliquiritigenin, 分子式:  $C_{15}H_{12}O_4$ , 相对分子质量: 256. 253) 是从中草药甘草中分离得到的一种二氢黄酮类化合物, 具备抗炎、抗凋亡等多重生物活性。异甘草素可以抑制 ROS 的产生, 并通过抑制 P. g-LPS 激活的 NF- $\kappa$ B/NLRP3/GSDMD 信号转导, 抑制 NF- $\kappa$ B 和消皮素 D (Gasdermin-D, GSDMD) 的活化, 下调 NLRP3 炎性小体的组装, 减少 LPS 诱导的人牙龈成纤维细胞凋亡和 IL-1 $\beta$  释放, 缓解炎症反应<sup>[151-152]</sup>。此外, 异甘草素也可剂量依赖地阻断 RANKL 介导的 RANK-TRAF 6 结合、MAPK 磷酸化、NF- $\kappa$ B 抑制因子  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ) 磷酸化和降解、NF- $\kappa$ B p65 核转位以及激活蛋白-1 (AP-1) 的激活, 即通过 RANK-TRAF6、MAPK、I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 和 AP-1 信号通路抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成和炎症性骨损失<sup>[153]</sup>。

### 2.20 芒果苷

芒果苷 (mangiferin, 分子式:  $C_{19}H_{18}O_{11}$ , 相对分子质量: 422. 340) 主要来源于芒果果实、叶、树皮, 知母根茎等, 是一种双苯吡酮类黄酮类化合物<sup>[154]</sup>。芒果苷一方面可以通过抑制 TLR 信号传导的激活, 包括下游 NF- $\kappa$ B、p38 MAPK 和 JNK 的磷酸化, 来减少 LPS 诱导的 IL-6 产生<sup>[155]</sup>; 也可以下调牙龈上皮 JAK1-STAT1/3 通路磷酸化水平, 来减轻牙周组织中的炎症反应, 抑制牙槽骨丢失<sup>[156]</sup>。另一方面, 芒果苷可以激活 TGF- $\beta$ /Smad2 信号通路来促进 hPDLSCs 的成骨分化, 显著促进 ALP、COL-1、RUNX2、SMAD5 和 BMP2 蛋白表达及矿化结节的形成<sup>[157]</sup>。

综上, 黄酮类天然产物对牙周炎的作用机制可能与 MAPK、PI3K/AKT、Wnt/ $\beta$ -catenin、TLR4、NLRP3 炎性小体、NF- $\kappa$ B、HO-1/Nrf2、iNOS/NO 等骨免疫相关的炎症信号通路

有关, 其主要通过减少促炎细胞因子的表达、缓解牙周膜胶原的降解, 抑制氧化应激和破骨细胞生成, 促进成骨相关蛋白表达以及抑制口腔牙周病原微生物生长。其中 iNOS/NO 信号通路抑制单核巨噬细胞向破骨细胞分化, 降低破骨细胞活性; HO-1/Nrf2 信号通路, 可以清除 ROS, 增加氧化应激因子 SOD 和 GSH 的分泌, 通过抗氧化应激来减轻牙周炎。木犀草素和杨梅素可以限制牙龈卟啉单胞菌在口腔的生长和生物膜形成, 抑制牙龈蛋白酶的蛋白水解活性, 下调蛋白酶和黏附素表达。黄芩苷、杨梅素、水飞蓟素、葛根素、橙皮素、异甘草素、芒果苷可以通过调控 MAPK 信号通路来抑制破骨细胞生成和炎症性骨损失。槲皮素、芦丁、杜鹃素、葛根素、橙皮素都可以通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对牙周炎具有抗炎和促成骨作用; 而芦丁还有抗氧化作用, 一系列研究体现了黄酮类化合物防治牙周炎机制的一致性和差异性。天然产物有多个作用靶点, 但大多数实验仅仅证明了个别炎症信号通路对牙周炎的作用, 而忽视了细胞内信号通路相互交织、相互作用的复杂性。黄酮类化合物在促进牙周组织重建和骨缺损修复中涉及的信号通路之间是否存在协同或拮抗串扰或上下游关系, 有待大规模单细胞转录组学数据的进一步探索。

## 3 结语与展望

近年来在牙周炎防治研究中常采用的 20 个黄酮类天然产物表现出抗炎、抗氧化、抗微生物及促骨组织修复能力, 它们通过调节多种炎症经典信号通路下调炎症介质的表达, 抑制过度炎症对牙周软组织的损伤 (图 2)。值得注意的是, 这类研究普遍存在药理基础研究深度不足、缺乏大量随机临床试验、剂量 (含给药途径)-暴露量 (血药浓度等药理学参数)-效应关系探索不足的问题, 对于其最佳治疗效果和确切靶点仍需要进一步的研究和评估。同时, 黄酮类天然产物强大的生物学活性与口服生物利用度低之间常常存在不容忽视的差异与矛盾, 如何采用特殊策略, 如纳米粒子药物递送系统、结构转化等方式, 来增加其口服生物利用度, 避免它们在胃肠道中被胃酸降解或代谢, 探索肠道菌群对口服黄酮类天然产物生物利用度的影响, 以及局部纳米水凝胶给药可能会是黄酮类化合物药物开发与利用的下一个研究热点。

## REFERENCES

- [1] TSUKASAKI M. RANKL and osteoimmunology in periodontitis [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 82-90.
- [2] OKAMOTO K, NAKASHIMA T, SHINOHARA M, et al. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(4): 1295-1349.
- [3] WALSH M C, TAKEGAHARA N, KIM H, et al. Updating osteoimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(3): 146-156.
- [4] WANG Z L, GUO Y Y, ZHANG H, et al. Advances on the mechanism of inflammatory cytokines-induced bone loss in bone immune-microenvironment and immunotherapy [J]. *Chin J Bone Joint* (中国骨与关节杂志), 2023, 12(12): 943-948.

- [ 5 ] WANG Y N, LIU S, JIA T, *et al.* T cell protein tyrosine phosphatase in osteoimmunology [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 620333. DOI:10.3389/fimmu.2021.620333.
- [ 6 ] QIAN Z, ZHONG Z Y, CUI Y B, *et al.* T lymphocyte cells and bone metabolism[J]. *Chin J Immunol* (中国免疫学杂志), 2021, 37 (11): 1404-1410.
- [ 7 ] LI J H, LIN T T, SUN Y, Correlation study of M1 macrophages and osteoclastogenesis in periodontitis[J]. *Oral Biomed* (口腔生物医学), 2021, 12(2): 95-99.
- [ 8 ] BI C S, SUN L J, QU H L, *et al.* The relationship between T-helper cell polarization and the RANKL/OPG ratio in gingival tissues from chronic periodontitis patients [J]. *Clin Exp Dent Res*, 2019, 5(4): 377-388.
- [ 9 ] WANG R P, HUANG J, CHAN K W Y, *et al.* IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflamm*, 2023, 20(1): 71. DOI:10.1186/s12974-023-02747-4.
- [ 10 ] CHENG R, WU Z, LI M, *et al.* Interleukin-1 $\beta$  is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review [J]. *Int J Oral Sci*, 2020, 12(1): 2. DOI:10.1038/s41368-019-0068-8.
- [ 11 ] FIGUEROLO C M, LIRA-JUNIOR R, LOVE R M. T and B cells in periodontal disease: new functions in a complex scenario [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (16) :3949. DOI: 10.3390/ijms20163949.
- [ 12 ] ORECCHIONI M, GHOSHEH Y, PRAMOD A B, *et al.* Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS+) vs. classically and M2 (LPS-) vs. alternatively activated macrophages [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1084. DOI:10.3389/fimmu.2019.01084.
- [ 13 ] ALMUBARAK A, TANAGALA K, PAPAPANOU P, *et al.* Disruption of monocyte and macrophage homeostasis in periodontitis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 330. DOI:10.3389/fimmu.2020.00330.
- [ 14 ] HAJISHENGALLIS G, KOROSTOFF J M. Revisiting the page & schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later [J]. *Periodontol* 2000, 2017, 75(1): 116-151.
- [ 15 ] XUAN D, HAN Q, TU Q, *et al.* Epigenetic modulation in periodontitis: interaction of adiponectin and JMJD3-IRF4 axis in macrophages [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(5): 1090-1096.
- [ 16 ] SHARMA M, PATTERSON L, CHAPMAN E, *et al.* Salmeterol, a long-acting  $\beta$ 2-adrenergic receptor agonist, inhibits macrophage activation by lipopolysaccharide from porphyromonas gingivalis [J]. *J Periodontol*, 2017, 88(7): 681-692.
- [ 17 ] CHEN T H, ARRA M, MBALAVIELE G, *et al.* Inflammatory responses reprogram T( REGS) through impairment of neuropilin-1 [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 10429. DOI: 10.1038/s41598-019-46934-x.
- [ 18 ] BUNTE K, BEIKLER T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (14) :3949. DOI:10.3390/ijms20143394.
- [ 19 ] BI C, SUN L, QU H, *et al.* The relationship between T-helper cell polarization and the RANKL/OPG ratio in gingival tissues from chronic periodontitis patients [J]. *Clin Exp Dent Res*, 2019, 5(4): 377-388.
- [ 20 ] XIA Y, CHENG T, ZHANG C, *et al.* Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles restore Th17/Treg homeostasis in periodontitis via miR-1246 [J]. *Faseb J*, 2023, 37(11): e23226. DOI:10.1096/fj.202300674RR.
- [ 21 ] SETTEM R, HONMA K, CHINTHAMANI S, *et al.* B-cell RANKL contributes to pathogen-induced alveolar bone loss in an experimental periodontitis mouse model [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 722859. DOI:10.3389/fphys.2021.722859.
- [ 22 ] WANG Y, YU X, LIN J, *et al.* B10 cells alleviate periodontal bone loss in experimental periodontitis [J]. *Infect Immun*, 2017, 85(9): e00335-17. DOI:10.1128/IAI.00335-17.
- [ 23 ] BJØRGE I M, KIM S Y, MANO J F, *et al.* Extracellular vesicles, exosomes and shedding vesicles in regenerative medicine-a new paradigm for tissue repair [J]. *Biomater Sci*, 2017, 6(1): 60-78.
- [ 24 ] LIU T, JIANG L, XIANG Z, *et al.* Tereticornate A suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis via the downregulation of c-Src and TRAF6 and the inhibition of RANK signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113140. DOI:10.1016/j.biopha.2022.113140.
- [ 25 ] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, *et al.* Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 19-26.
- [ 26 ] TEODORESCU A, MARTU I, TESLARU S, *et al.* Assessment of salivary levels of RANKL and OPG in aggressive versus chronic periodontitis [J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 6195258. DOI:10.1155/2019/6195258.
- [ 27 ] JOVER-MENGUAL T, HWANG J, BYUN H, *et al.* The role of NF- $\kappa$ B triggered inflammation in cerebral ischemia [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 633610. DOI:10.3389/fncel.2021.633610.
- [ 28 ] O'NEILL L. How toll-like receptors signal: what we know and what we don't know [J]. *Curr Opin Immunol*, 2006, 18(1): 3-9.
- [ 29 ] WEIL R, ISRAËL A. T-cell-receptor-and B-cell-receptor-mediated activation of NF- $\kappa$ B in lymphocytes [J]. *Curr Opin Immunol*, 2004, 16(3): 374-381.
- [ 30 ] CAPECE D, VERZELLA D, FLATI I, *et al.* NF- $\kappa$ B; blending metabolism, immunity, and inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(9): 757-775.
- [ 31 ] CHEN L, DAI M, ZUO W, *et al.* NF- $\kappa$ B p65 and SETDB1 expedite lipopolysaccharide-induced intestinal inflammation in mice by inducing IRF7/NLR-dependent macrophage M1 polarization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109554. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109554.
- [ 32 ] LEE S, HUEN S, NISHIO H, *et al.* Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(2): 317-326.
- [ 33 ] ZHOU L, DÖRFER C E, CHEN L, *et al.* Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharides affect gingival stem/progenitor cells attributes through NF- $\kappa$ B, but not Wnt/ $\beta$ -catenin, pathway [J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(11): 1112-1122.
- [ 34 ] ZHANG Z, SONG J, KWON S, *et al.* Pirfenidone inhibits alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis by suppressing the NF- $\kappa$ B signaling pathway in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8682. DOI:10.3390/ijms24108682.
- [ 35 ] LI Y, LING J, JIANG Q. Inflammasomes in alveolar bone loss [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 691013. DOI:10.3389/fimmu.2021.691013.
- [ 36 ] LI K, LV G, PAN L. Sirt1 alleviates LPS induced inflammation of periodontal ligament fibroblasts via downregulation of TLR4 [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 119: 249-254.
- [ 37 ] WEI Y, ZHU Y, YANG W. Investigating the effect of the toll-like receptor-4 inhibitor TAK-242 on alveolar bone resorption in severe periodontitis in rats [J]. *J Prevent Treatment Stomatol Dis* (口腔疾病防治), 2022, 30 (3) : 160-168.
- [ 38 ] WU L, DU L, JU Q, *et al.* Silencing TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway alleviated inflammation of corneal epithelial cells

- infected by ISE [J]. *Inflammation*, 2021, 44(2): 633-644.
- [ 39 ] POLAK D, ZIGRON A, ELI-BERCHOER L, *et al.* Myd88 plays a major role in the keratinocyte response to infection with porphyromonas gingivalis [J]. *J Periodontol Res*, 2019, 54(4): 396-404.
- [ 40 ] FERNÁNDEZ A, CÁRDENAS A, ASTORGA J, *et al.* Expression of toll-like receptors 2 and 4 and its association with matrix metalloproteinases in symptomatic and asymptomatic apical periodontitis [J]. *Clin Oral Investig*, 2019, 23(12): 4205-4212.
- [ 41 ] QIAN L, LIU X. The mechanism of induced inflammatory cytokines induced by candida albicans infection in oral epithelial cells[J]. *Anat Res (解剖学研究)*, 2018, 40(2): 104-107.
- [ 42 ] HUANG H, KLEIN P. The frizzled family: receptors for multiple signal transduction pathways [J]. *Genome Biol*, 2004, 5(7): 234. DOI:10.1186/gb-2004-5-7-234.
- [ 43 ] CARRILLO-LÓPEZ N, MARTÍNEZ-ARIAS L, FERNÁNDEZ-VILLABRILLE S, *et al.* Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ $\beta$ -Catenin systems in CKD bone and cardiovascular disorders [J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 108(4): 439-451.
- [ 44 ] LIU X, ZHANG Z, PAN S, *et al.* Interaction between the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and the EMMRIN/MMP-2, 9 route in periodontitis [J]. *J Periodontol Res*, 2018, 53(5): 842-852.
- [ 45 ] SWANSON K, DENG M, TING J. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
- [ 46 ] ARAL K, BERDELI E, COOPER P, *et al.* Differential expression of inflammasome regulatory transcripts in periodontal disease [J]. *J Periodontol*, 2020, 91(5): 606-616.
- [ 47 ] FERLAZZO N, CURRÒ M, ISOLA G, *et al.* Changes in the biomarkers of oxidative/nitrosative stress and endothelial dysfunction are associated with cardiovascular risk in periodontitis patients [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2021, 43(2): 704-715.
- [ 48 ] SURLIN P, LAZAR L, SINCAR C, *et al.* NLRP3 inflammasome expression in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis and chronic hepatitis C [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 6917919. DOI:10.1155/2021/6917919.
- [ 49 ] ISOLA G, POLIZZI A, SANTONOCITO S, *et al.* Periodontitis activates the NLRP3 inflammasome in serum and saliva [J]. *J Periodontol*, 2022, 93(1): 135-145.
- [ 50 ] LINTHICUM W, THANH M H, VITOLO M I, *et al.* Effects of PTEN loss and activated KRAS overexpression on mechanical properties of breast epithelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1613. DOI:10.3390/ijms19061613.
- [ 51 ] REDDI D, BROWN S, BELIBASAKIS G. Porphyromonas gingivalis induces RANKL in bone marrow stromal cells: involvement of the p38MAPK [J]. *Microb Pathog*, 2011, 51(6): 415-420.
- [ 52 ] ZHONG J, WANG H, CHEN W, *et al.* Ubiquitylation of MFHAS1 by the ubiquitin ligase p38 promotes M1 macrophage polarization by activating JNK and p38 pathways [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2763. DOI:10.1038/cddis.2017.102.
- [ 53 ] HOARE A, SOTO C, ROJAS-CELIS V, *et al.* Chronic inflammation as a link between periodontitis and carcinogenesis [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 1029857. DOI:10.1155/2019/1029857.
- [ 54 ] MEGHIL M M, TAWFIK O K, ELASHIRY M, *et al.* Disruption of immune homeostasis in human dendritic cells via regulation of autophagy and apoptosis by porphyromonas gingivalis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2286. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02286.
- [ 55 ] KIM S Y, LEE J Y, PARK Y D, *et al.* Hesperetin alleviates the inhibitory effects of high glucose on the osteoblastic differentiation of periodontal ligament stem cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67504. DOI:10.1371/journal.pone.0067504.
- [ 56 ] XU X Y, HE X T, WANG J, *et al.* Role of the P2X7 receptor in inflammation-mediated changes in the osteogenesis of periodontal ligament stem cells [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(1): 20. DOI:10.1038/s41419-018-1253-y.
- [ 57 ] SEIF F, KHOSHMIRSAFA M, AAZAMI H, *et al.* The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1): 23. DOI:10.1186/s12964-017-0177-y.
- [ 58 ] SHEN Z, ZHANG R, HUANG Y, *et al.* The spatial transcriptomic landscape of human gingiva in health and periodontitis [J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(4): 720-732.
- [ 59 ] YANG P, SHI F, ZHANG Y. Baricitinib alleviates lipopolysaccharide induced human periodontal ligament stem cell injury and promotes osteogenic differentiation by inhibiting JAK/STAT signaling [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(2): 74. DOI:10.3892/etm.2022.11773.
- [ 60 ] WANG J, ZHAO X, WAN Y. Intricacies of TGF- $\beta$  signaling in Treg and Th17 cell biology [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(9): 1002-1022.
- [ 61 ] CHEN Y, WANG H, NI Q, *et al.* B-cell-derived TGF- $\beta$ 1 inhibits osteogenesis and contributes to bone loss in periodontitis [J]. *J Dent Res*, 2023, 102(7): 767-776.
- [ 62 ] LIU S, YU X, GUO Q, *et al.* Periodontal ligament-associated protein-1 promotes osteoclastogenesis in mice by modulating TGF- $\beta$ 1/Smad1 pathway [J]. *J Periodontol*, 2024, 95(2): 146-158.
- [ 63 ] LIU S. Effect of PLAP-1 on regulating alveolar bone imbalance in periodontitis via TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway [D]. Jinan: Shandong University, 2023.
- [ 64 ] CHEN L, TENG H, XIE Z, *et al.* Modifications of dietary flavonoids towards improved bioactivity: an update on structure-activity relationship [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(4): 513-527.
- [ 65 ] WOLFE K L, LIU R H. Structure-activity relationships of flavonoids in the cellular antioxidant activity assay [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(18): 8404-8411.
- [ 66 ] YANG X R, DOU X, LI G F, *et al.* Research progress on pharmacological effects and mechanism of naringin [J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2022, 53(10): 3226-3240.
- [ 67 ] LI S T, YAO Y Z, ZHAO G T. Naringin promotes osteogenic differentiation of inflammatory periodontal stem cells by regulating lncRNA MEG3/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Chin J Immunol (中国免疫学杂志)*, 2023, 39(1): 59-64.
- [ 68 ] YIN L, CHENG W, QIN Z, *et al.* Effects of naringin on proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells in vitro and in vivo [J]. *Stem Cells International*, 2015, 2015: 1-9.
- [ 69 ] CHANG P, CHAO Y C, HSIAO M H, *et al.* Inhibition of periodontitis induction using a stimuli-responsive hydrogel carrying naringin [J]. *J Periodontol*, 2017, 88(2): 190-196.
- [ 70 ] CAO Z, LI C, ZHU G. Inhibitory effects of baicalin on IL-1 $\beta$ -induced MMP-1/TIMP-1 and its stimulated effect on collagen-I production in human periodontal ligament cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 641(1): 1-6.
- [ 71 ] PEI Z, WANG B, ZHANG F, *et al.* Response of human periodontal ligament cells to baicalin [J]. *J Periodontol*, 2014, 85(9): 1283-1290.
- [ 72 ] KUNIMATSU R, KIMURA A, SAKATA S, *et al.* Effects of ba-

- icalin on the proliferation and expression of OPG and RANKL in human cementoblast-lineage cells [J]. *J Dent Sci*, 2022, 17(1): 162-169.
- [ 73 ] LUO W, WANG C, JIN L. Baicalin downregulates porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-upregulated IL-6 and IL-8 expression in human oral keratinocytes by negative regulation of TLR signaling [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51008. DOI: 10.1371/journal.pone.0051008.
- [ 74 ] SUN J Y, LI D L, DONG Y, *et al.* Baicalin inhibits toll-like receptor 2/4 expression and downstream signaling in rat experimental periodontitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 36: 86-93.
- [ 75 ] LIU X, CHEN Y, CHEN X, *et al.* Enhanced efficacy of baicalin-loaded TPGS polymeric micelles against periodontitis [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 101: 387-395.
- [ 76 ] CHANAJ-KACZMAREK J, OSMALEK T, SZYMANSKA E, *et al.* Development and evaluation of thermosensitive hydrogels with binary mixture of scutellariae baicalensis radix extract and chitosan for periodontal diseases treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11319. DOI:10.3390/ijms222111319.
- [ 77 ] LI X, LUO W, NG T W, *et al.* Nanoparticle-encapsulated baicalin markedly modulates pro-inflammatory response in gingival epithelial cells [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(35): 12897-12907.
- [ 78 ] LI Y, JIANG Y, LIU Q, *et al.* Progress in research on biological activity of quercetin derivatives [J]. *Chin Pharm J (中国药理学杂志)*, 2021, 56(3): 175-180.
- [ 79 ] ZHANG W, JIA L, ZHAO B, *et al.* Quercetin reverses TNF- $\alpha$  induced osteogenic damage to human periodontal ligament stem cells by suppressing the NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(4):39. DOI:10.3892/ijmm.2021.4872.
- [ 80 ] HUANG C, NG M, LIN T, *et al.* Quercetin ameliorates advanced glycation end product-induced wound healing impairment and inflammation in human gingival fibroblasts [J]. *J Dent Sci*, 2024, 19(1): 268-275.
- [ 81 ] 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. DOI: 10.3389/fimmu.2021.774273.
- [ 82 ] 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.
- [ 83 ] WEI Y, FU J, WU W, *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.
- [ 84 ] LI J, LI M, ZHANG C, *et al.* Active targeting microemulsion-based thermosensitive hydrogel against periodontitis by reconstructing Th17/Treg homeostasis via regulating ROS-macrophages polarization cascade [J]. *Int J Pharm*, 2024, 659: 124263. DOI:10.1016/j.ijpharm.2024.124263.
- [ 85 ] WANG Y, LI C, WAN Y, *et al.* Quercetin-loaded ceria nanocomposite potentiate dual-directional immunoregulation via macrophage polarization against periodontal inflammation [J]. *Small*, 2021, 17(41): e2101505. DOI: 10.1002/smll.202101505.
- [ 86 ] AN Y, ZHAO R, LIU W, *et al.* Quercetin through miR-147-5p/Clip3 axis reducing Th17 cell differentiation to alleviate periodontitis [J]. *Regen Ther*, 2024, 27: 496-505.
- [ 87 ] JANG E. Hyperoside as a potential natural product targeting oxidative stress in liver diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(8): 1437. DOI:10.3390/antiox11081437.
- [ 88 ] WANG Q, WEI H C, ZHOU S J, *et al.* Hyperoside: a review on its sources, biological activities, and molecular mechanisms [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(7): 2779-2802.
- [ 89 ] XU T, WU X, ZHOU Z, *et al.* Hyperoside ameliorates periodontitis in rats by promoting osteogenic differentiation of BMSCs via activation of the NF- $\kappa$ B pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(9): 1843-1855.
- [ 90 ] ZHANG J, JIA C N, HE B, *et al.* Hyperoside inhibits TLR4/MyD88/NF-KB signaling pathway to reduce periodontal tissue damage in rats with periodontitis [J]. *Shaanxi Med J (陕西医学杂志)*, 2023, 52(11): 1463-1467, 1472.
- [ 91 ] GONG G, GUAN Y, ZHANG Z, *et al.* Isorhamnetin: A review of pharmacological effects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110301. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110301.
- [ 92 ] JIN J Y, CHOI E Y, PARK H R, *et al.* Isorhamnetin inhibits prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of interleukin-6 in murine macrophages via anti-inflammatory heme oxygenase-1 induction and inhibition of nuclear factor-kappaB and signal transducer and activator of transcription 1 activation [J]. *J Periodontal Res*, 2013, 48(6): 687-695.
- [ 93 ] QI F, SUN J, YAN J, *et al.* Anti-inflammatory effects of isorhamnetin on LPS-stimulated human gingival fibroblasts by activating Nrf2 signaling pathway [J]. *Microb Pathog*, 2018, 120: 37-41.
- [ 94 ] GANESHPURKAR A, SALUJA A. The pharmacological potential of rutin [J]. *Saudi Pharm J*, 2017, 25(2): 149-164.
- [ 95 ] ZHAO B, XIONG Y, ZHANG Y, *et al.* Rutin promotes osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells through the GPR30-mediated PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(6): 552-561.
- [ 96 ] ZHAO B, ZHANG W, XIONG Y, *et al.* Effects of rutin on the oxidative stress, proliferation and osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells in LPS-induced inflammatory environment and the underlying mechanism [J]. *J Mol Histol*, 2020, 51(2): 161-171.
- [ 97 ] SUI L, WANG J, XIAO Z, *et al.* ROS-scavenging nanomaterials to treat periodontitis [J]. *Front Chem*, 2020, 8: 595530. DOI:10.3389/fchem.2020.595530.
- [ 98 ] ZHAO B, ZHANG W, XIONG Y, *et al.* Rutin protects human periodontal ligament stem cells from TNF- $\alpha$  induced damage to osteogenic differentiation through suppressing mTOR signaling pathway in inflammatory environment [J]. *Arch Oral Biol*, 2020, 109: 104584. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.104584.
- [ 99 ] ALBAQAMI F F, ALTHURWI H N, ALHARTHY K M, *et al.* Rutin gel with bone graft accelerates bone formation in a rabbit model by inhibiting MMPs and enhancing collagen activities [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(5): 774. DOI:10.3390/ph16050774.
- [ 100 ] IMRAN M, RAUF A, ABU-IZNEID T, *et al.* Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent; a review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108612. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108612.
- [ 101 ] KARIU T, HAMADA N, LAKSHMYYA K. Luteolin inhibits porphyromonas gingivalis growth and alleviates alveolar bone destruction in experimental murine periodontitis [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2023, 88(1): 37-43.
- [ 102 ] LIU L, PENG Z, HUANG H, *et al.* Luteolin and apigenin activate the Oct-4/Sox2 signal via NFATc1 in human periodontal ligament cells [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(10): 1094-1106.
- [ 103 ] QUAN H, DAI X, LIU M, *et al.* Luteolin supports osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells [J]. *BMC O-*

- ral Health*, 2019, 19 (1): 229. DOI:10.1186/s12903-019-0926-y.
- [104] CHOI E, JIN J, CHOI J, *et al.* Effects of luteolin on the release of nitric oxide and interleukin-6 by macrophages stimulated with lipopolysaccharide from *Prevotella intermedia* [J]. *J Periodontol*, 2011, 82(10): 1509-1517.
- [105] ONISHI S, TEBAYASHI S, HIKICHI Y, *et al.* Inhibitory effects of luteolin and its derivatives on osteoclast differentiation and differences in luteolin production by capsicum annum varieties [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 85 (11): 2224-2231.
- [106] KAWAKAMI K, FUKUDA T, TOYODA M, *et al.* Luteolin is a potential immunomodulating natural compound against pulpal inflammation [J]. *Biomed Res Int*, 2024, 2024: 8864513. DOI: 10.1155/2024/8864513.
- [107] BALCI YUCE H, TOKER H, YILDIRIM A, *et al.* The effect of luteolin in prevention of periodontal disease in wistar rats [J]. *J Periodontol*, 2019, 90(12): 1481-1489.
- [108] SONG X, TAN L, WANG M, *et al.* Myricetin: a review of the most recent research [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111017. DOI:10.1016/j.biopha.2020.111017.
- [109] GRENIER D, CHEN H, BEN LAGHA A, *et al.* Dual action of myricetin on *Porphyromonas gingivalis* and the inflammatory response of host cells: a promising therapeutic molecule for periodontal diseases [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6): e0131758. DOI:10.1371/journal.pone.0131758.
- [110] KIM H, PARK S, CHOUNG S. Enhancing effects of myricetin on the osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells via BMP-2/Smad and ERK/JNK/p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 834: 84-91.
- [111] KO S. Myricetin suppresses LPS-induced MMP expression in human gingival fibroblasts and inhibits osteoclastogenesis by downregulating NFATc1 in RANKL-induced RAW 264.7 cells [J]. *Arch Oral Biol*, 2012, 57(12): 1623-1632.
- [112] HUANG J, WU C, TIAN B, *et al.* Myricetin prevents alveolar bone loss in an experimental ovariectomized mouse model of periodontitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 422. DOI:10.3390/ijms17030422.
- [113] GUTIERREZ-VENEGAS G, ALONSO LUNA O, VENTURA-ARROYO J A, *et al.* Myricetin suppresses lipoteichoic acid-induced interleukin-1 $\beta$  and cyclooxygenase-2 expression in human gingival fibroblasts [J]. *Microbiol Immunol*, 2013, 57 (12): 849-856.
- [114] GUTIERREZ-VENEGAS G, LUNA O A, ARREGUIN-CANO J A, *et al.* Myricetin blocks lipoteichoic acid-induced COX-2 expression in human gingival fibroblasts [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2014, 19(1): 126-139.
- [115] PERIFERAKIS A, PERIFERAKIS K, BADARAU I, *et al.* Kaempferol: antimicrobial properties, sources, clinical, and traditional applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (23): 15054. DOI:10.3390/ijms232315054.
- [116] NIE F, ZHANG W, CUI Q, *et al.* Kaempferol promotes proliferation and osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118143. DOI:10.1016/j.lfs.2020.118143.
- [117] CHOI I S, CHOI E Y, JIN J Y, *et al.* Kaempferol inhibits *P. intermedia* lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide through translational regulation in murine macrophages: critical role of heme oxygenase-1-mediated ROS reduction [J]. *J Periodontol*, 2013, 84(4): 545-555.
- [118] BALLI U, CETINKAYA B O, KELES G C, *et al.* Assessment of MMP-1, MMP-8 and TIMP-2 in experimental periodontitis treated with kaempferol [J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2016, 46(2): 84-95.
- [119] HUANG R, CHANG H, CHIH S, *et al.* Silibinin alleviates inflammation-induced bone loss by modulating biological interaction between human gingival fibroblasts and monocytes [J]. *J Periodontol*, 2023, 94(7): 905-918.
- [120] LI X, ZHOU R, HAN Y, *et al.* Silibinin attenuates experimental periodontitis by downregulation of inflammation and oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 5617800. DOI:10.1155/2023/5617800.
- [121] MENG D, WANG Y, LIU T. Protective effects of silibinin on LPS-induced inflammation in human periodontal ligament cells [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 1019663. DOI:10.3389/fchem.2022.1019663.
- [122] SUNDARRAJ K, RAGHUNATH A, PERUMAL E. A review on the chemotherapeutic potential of fisetin: *in vitro* evidences [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 928-940.
- [123] HUANG X, SHEN H, LIU Y, *et al.* Fisetin attenuates periodontitis through FGFR1/TLR4/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95: 107505. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107505.
- [124] GUTIÉRREZ-VENEGAS G, CONTRERAS-SÁNCHEZ A. Luteolin and fisetin inhibit the effects of lipopolysaccharide obtained from *Porphyromonas gingivalis* in human gingival fibroblasts [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(1): 477-485.
- [125] ZHANG X Y, LI X, LI H L, *et al.* Research progress on origin, extraction method and pharmacological activities of taxifolin [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2022, 53(7): 2214-2226.
- [126] ALPANA L, BAKAR O, KIZILDAĞ A, *et al.* Effects of taxifolin on bone formation and apoptosis in experimental periodontitis in diabetic rats [J]. *Biotech Histochem*, 2022, 97(4): 306-314.
- [127] ALPANA L, KIZILDAĞ A, ÖZDEDE M, *et al.* The effects of taxifolin on alveolar bone in experimental periodontitis in rats [J]. *Arch Oral Biol*, 2020, 117: 104823. DOI:10.1016/j.archoralbio.2020.104823.
- [128] WANG Q, ZHANG B, YU J L. Farrerol inhibits IL-6 and IL-8 production in LPS-stimulated human gingival fibroblasts by suppressing PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 62: 28-32.
- [129] TANG X, LI Q, GAO Y, *et al.* Effects of farrerol on periodontal tissue injury and mTOR/STAT signaling pathway in rats with ligation periodontitis [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2023, 58(24): 2252-2258.
- [130] SHI C X, DU J R, WU W, *et al.* Chemical constituents and pharmacological action of *Puerariae lobatae* radix: a review [J]. *Mod Chin Med* (中国现代中药), 2021, 23(12): 2177-2195.
- [131] YANG X, ZHANG H, WANG J, *et al.* Puerarin decreases bone loss and collagen destruction in rats with ligature-induced periodontitis [J]. *J Periodontal Res*, 2015, 50(6): 748-757.
- [132] LI J, PENG Y. Effect of puerarin on osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (4): 300060519851641. DOI: 10.1177/0300060519851641.
- [133] ZHANG Y, YAN M, YU Q, *et al.* Puerarin prevents LPS-induced osteoclast formation and bone loss via inhibition of akt activation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(12): 2028-2035.
- [134] YANG X. Effects of puerarin on periodontitis as a host modulatory agent [D]. Wuhan: Wuhan University, 2016.
- [135] ZHANG L, LIU Y S, WU Y F, *et al.* Effects of puerarin on

- alveolar bone resorption and OPG/RANKL/RANK pathway in rats with periodontitis based on IL-23/Th17 inflammatory axis [J]. *J Oral Sci Res* (口腔医学研究), 2020, 36(9): 844-849.
- [136] GOU H, CHEN X, ZHU X, *et al.* Sequestered SQSTM1/p62 crosstalk with Keap1/NRF2 axis in hPDLs promotes oxidative stress injury induced by periodontitis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 190: 62-74.
- [137] LADDHA A P, KULKARNI Y A. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicity, and formulations of daidzein; an important isoflavone [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(6): 2578-2604.
- [138] BAE S H, HA M H, CHOI E Y, *et al.* Effects of daidzein on alveolar bone loss and internal microstructures of bone in a rat model of experimental periodontitis: a study using micro-computed tomography [J]. *J Periodontal Res*, 2016, 51(2): 250-256.
- [139] CHOI E Y, JIN J Y, LEE J Y, *et al.* Anti-inflammatory effects and the underlying mechanisms of action of daidzein in murine macrophages stimulated with *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide [J]. *J Periodontal Res*, 2012, 47(2): 204-211.
- [140] YING M, ZHANG B. Daidzein promotes the proliferation and osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cell [J]. *Oral Dis*, 2023, 29(3): 1226-1233.
- [141] LIU H, DONG Y, GAO Y, *et al.* Hesperetin suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and ameliorates lipopolysaccharide-induced bone loss [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11009-11022.
- [142] ZOU J P, QIAN J J, LIU S M, *et al.* Research progress on structural modification and activity of genistein [J]. *J Northwest Minzu Univ Nat Sci* (西北民族大学学报自然科学版), 2022, 43(4): 7-16.
- [143] BHATTARAI G, POUDEL S, KOOK S, *et al.* Anti-inflammatory, anti-osteoclastic, and antioxidant activities of genistein protect against alveolar bone loss and periodontal tissue degradation in a mouse model of periodontitis [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105(9): 2510-2521.
- [144] CHOI E, BAE S, HA M, *et al.* Genistein suppresses *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide-induced inflammatory response in macrophages and attenuates alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis [J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 62: 70-79.
- [145] HE C, WANG Z, SHI J. Pharmacological effects of icariin [J]. *Adv Pharmacol*, 2020, 87: 179-203.
- [146] ZHANG X, HAN N, LI G, *et al.* Local icariin application enhanced periodontal tissue regeneration and relieved local inflammation in a minipig model of periodontitis [J]. *Int J Oral Sci*, 2018, 10(2): 19. DOI:10.1038/s41368-018-0020-3.
- [147] YANG W, ZHAO P, TAO M L, *et al.* Effect of oral administration of icariin on periodontitis associated alveolar bone resorption in an osteoporosis mouse model [J]. *Shanghai J Stomatol* (上海口腔医学), 2019, 28(1): 30-35.
- [148] ZHENG X, DONG Z, LIANG Z, *et al.* Photothermally responsive icariin and carbon nanofiber modified hydrogels for the treatment of periodontitis [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1207011. DOI:10.3389/fbioe.2023.1207011.
- [149] ZHANG X, LIN X, LIU T, *et al.* Osteogenic enhancement between icariin and bone morphogenetic protein 2: a potential osteogenic compound for bone tissue engineering [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 201. DOI:10.3389/fphar.2019.00201.
- [150] LIU H, LIU X, JING D. Icariin induces the growth, migration and osteoblastic differentiation of human periodontal ligament fibroblasts by inhibiting Toll-like receptor 4 and NF- $\kappa$ B p65 phosphorylation [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 3325-3331.
- [151] LIAN D, DAI L, XIE Z, *et al.* Periodontal ligament fibroblasts migration injury via ROS/TXNIP/Nlrp3 inflammasome pathway with *porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide [J]. *Mol Immunol*, 2018, 103: 209-219.
- [152] LV X, FAN C, JIANG Z, *et al.* Isoliquiritigenin alleviates *P. gingivalis*-LPS/ATP-induced pyroptosis by inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3/GSDMD signals in human gingival fibroblasts [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101 (Pt B): 108338. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108338.
- [153] ZHU L, WEI H, WU Y, *et al.* Licorice isoliquiritigenin suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis in vitro and prevents inflammatory bone loss in vivo [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(7): 1139-1152.
- [154] FAN X C, JIAO G Y, ZHANG F, *et al.* Pharmacodynamics of mangiferin: research progress [J]. *Academic J Naval Med Univ* (海军军医大学学报), 2024, 45(2): 219-226.
- [155] LI H, WANG Q, CHEN X, *et al.* Mangiferin inhibits lipopolysaccharide-induced production of interleukin-6 in human oral epithelial cells by suppressing toll-like receptor signaling [J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 71: 155-161.
- [156] LI H, WANG Q, DING Y, *et al.* Mangiferin ameliorates *porphyromonas gingivalis*-induced experimental periodontitis by inhibiting phosphorylation of nuclear factor- $\kappa$ B and Janus kinase 1-signal transducer and activator of transcription signaling pathways [J]. *J Periodontal Res*, 2017, 52(1): 1-7.
- [157] GU Y, ZHANG L, BAI Y. Mangiferin promotes the osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells via TGF- $\beta$ /SMAD2 signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(2): 266. DOI:10.3892/mmr.2022.12782.

(收稿日期:2024-06-19)