

# 基于网络药理学和分子对接技术探讨人参对牙周炎的潜在治疗机制

孙金梦<sup>1</sup> 张颖<sup>1</sup> 郑泽君<sup>1</sup> 丁晓玲<sup>2</sup> 孙敏敏<sup>1</sup> 丁刚<sup>1</sup>

1. 山东第二医科大学口腔医学院, 潍坊 261053;

2. 山东第二医科大学临床能力培训中心, 潍坊 261053

**[摘要]** **目的** 采用网络药理学和分子对接技术探讨人参治疗牙周炎的潜在作用机制。**方法** 通过多种数据库获得人参、牙周炎的潜在靶点, 利用 VENNY 获得人参-牙周炎交集靶点, 在 STRING 平台形成蛋白质相互作用网络关系图, 采用 Cytoscape 软件形成核心靶点图并构建人参-活性成分-靶点网络图, 将核心靶点进行基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 通过分子对接技术分析人参活性成分治疗牙周炎的核心靶点。**结果** 分析获得 22 个人参活性成分、591 个人参活性成分潜在作用靶点、2 249 个牙周炎基因靶点和 145 个人参-牙周炎交集靶点。人参对血管内皮生长因子 A、表皮生长因子受体等核心靶点以及低氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路分子具有较强的结合活性。**结论** 人参及其活性成分可通过调节 HIF-1、PI3K-Akt 等多条信号通路发挥治疗牙周炎的作用。

**[关键词]** 人参; 牙周炎; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

**[中图分类号]** R78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2024.2023285



本文链接 开放科学标识码

## Potential mechanism of ginseng in the treatment of periodontitis based on network pharmacology and molecular docking

Sun Jinneng<sup>1</sup>, Zhang Ying<sup>1</sup>, Zheng Zejun<sup>1</sup>, Ding Xiaoling<sup>2</sup>, Sun Minmin<sup>1</sup>, Ding Gang<sup>1</sup>

1. School of Stomatology, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China; 2. Clinical Competency Training Center, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China

Supported by: The National Natural Science Foundation of China (81570945); Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2022QH273, ZR2021MH051); Postgraduate Education Quality Improvement Plan of Shandong Province (SDYAL21150); Graduate Student Research Grant from Shandong Second Medical University (2023YJSCX008)

Correspondence: Ding Gang, E-mail: dinggang@wfm.edu.cn; Sun Minmin, E-mail: sunminmin@wfm.edu.cn

**[Abstract]** **Objective** To explore the mechanism of ginseng in the treatment of periodontitis based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** Potential targets of ginseng and periodontitis were obtained through various databases. The intersection targets of ginseng and periodontitis were obtained by using VENNY, the protein-protein interaction network relationship diagram was formed on the STRING platform, the core target diagram was formed by Cytoscape software, and the ginseng-active ingredient-target network diagram was constructed. The selected

targets were screened for gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. The core targets of ginseng's active ingredients in treating periodontitis were analyzed by molecular docking technique. **Results** The 22 ginseng's active ingredients, 591 potential targets of ginseng's active ingredients, 2 249 periodontitis gene targets, and 145

**[收稿日期]** 2023-08-31; **[修回日期]** 2024-01-17

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81570945); 山东省自然科学基金 (ZR2022QH273, ZR2021MH051); 山东省研究生教育质量提升计划 (SDYAL21150); 山东第二医科大学研究生科研创新基金 (2023YJSCX008)

**[作者简介]** 孙金梦, 硕士, E-mail: sunjinmeng07@163.com

**[通信作者]** 丁刚, 教授, 博士, E-mail: dinggang@wfm.edu.cn;

孙敏敏, 讲师, 博士, E-mail: sunminmin@wfm.edu.cn

ginseng-periodontitis intersection targets were analyzed. Ginseng had strong binding activity on core targets such as vascular endothelial growth factor A and epidermal growth factor receptor, as well as hypoxia induced-factor 1 (HIF-1) signaling pathway and phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B (PI3K-Akt) signaling pathway. **Conclusion** Ginseng and its active components can regulate several signaling pathways such as HIF-1 and PI3K-Akt, thereby indicating that ginseng may play a role in treating periodontitis through multiple pathways.

**[Key words]** ginseng; periodontitis; network pharmacology; molecular docking; mechanism

牙周炎是发生在牙周组织的慢性炎症性疾病，是人类最常见的慢性疾病之一，也是成年人牙齿脱落最主要的原因。牙周炎的主要临床表现为牙龈红肿出血、牙槽骨吸收和牙齿松动甚至脱落，对人们的生活质量产生极大的影响<sup>[1]</sup>。2022年《全球口腔卫生状况报告》显示，全球15岁以上人群中重度牙周炎的患病率约为19%，全世界有超过10亿病例<sup>[2]</sup>。此外，牙周炎还与其他全身系统性疾病有关，如不良妊娠结局<sup>[3]</sup>、糖尿病<sup>[4]</sup>、心血管疾病<sup>[5]</sup>、呼吸系统疾病<sup>[6-7]</sup>、阿尔茨海默病<sup>[8]</sup>和某些类型的癌症<sup>[9-10]</sup>。现已明确，牙周炎的发病机制是易感宿主对口腔菌斑微生物产生的过度免疫反应，导致了牙周组织炎症和牙槽骨吸收<sup>[9]</sup>。目前，牙周炎的治疗主要包括机械清除菌斑和牙石以及各种类型的牙周手术<sup>[11]</sup>，然而，传统的治疗方法在控制牙周组织免疫炎症反应方面效果尚不理想。近年来提出的免疫调节疗法通过调控免疫炎症反应来减轻易感宿主对口腔菌斑微生物的过度炎症反应，从而达到降低牙周组织炎症性损伤的作用<sup>[12]</sup>。

Shergis等<sup>[13]</sup>的综述纳入了多项评价人参治疗作用的临床随机对照研究，发现人参在免疫调节方面发挥重要作用，可以减轻免疫应答，特别是细胞免疫应答。人参是中国历史最悠久、应用最广泛的中药之一，被誉为“万草之王”，具有免疫调节、抗炎、降血糖、抗肥胖、神经保护、抗衰老、抗疲劳和抗癌活性等多种作用<sup>[14-15]</sup>。近年来，随着我国中医药事业的稳健发展，中草药因其广泛的药理活性和低不良作用受到学者们的关注，其对一些慢性和顽固性疾病的治疗潜力也持续受到全球的关注<sup>[16]</sup>。大量研究<sup>[17-19]</sup>表明，人参活性成分在缺血再灌注损伤、心力衰竭、化疗引起的肾炎、光老化以及香烟提取物诱导的细胞损伤等疾病中发挥保护作用，而免疫调控和抑制炎症反应是其发挥作用的关键机制。前期实验结果也证实人参皂苷Rb3显著抑制炎症和破骨细胞的形成<sup>[20-21]</sup>。本研究将通过网络药理学和分子对接技术对人参的活性成分和牙周炎的治疗靶点进行分析，以期筛选出对牙周炎免疫调控方面最有效的人参

活性成分和潜在靶点，进而加以验证，为牙周炎的免疫调控治疗提供新的研究思路。

## 1 材料和方法

### 1.1 人参活性成分和作用靶点的筛选

在中草药系统药理平台TCMSP数据库 (<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)，以口服利用度 (oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-likeness, DL)  $\geq 0.18\%$  作为筛选参数，检索人参活性成分<sup>[22-23]</sup>。在PubChem数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 中查找药物活性成分的Canonical SMILES。根据Canonical SMILES在Swiss Target-Prediction数据库 (<http://swisstargetprediction.ch/>) 中预测成分对应靶点，得出作用靶点。

### 1.2 牙周炎基因靶点的获取

以“periodontitis”为关键词，分别在GeneCards数据库 (<https://www.genecards.org>)、OMIM数据库 (<https://www.omim.org>) 的“Gene Map”和DisGeNET数据库 (<https://www.disgenet.org>) 的“disease”中检索牙周炎的潜在靶点，将3个数据库检索的牙周炎基因靶点进行整合，并删除重复值，得到牙周炎的相关靶基因。

### 1.3 牙周炎基因靶点和人参活性成分靶点交集的获取

将牙周炎基因靶点和人参活性成分靶点通过线上分析工具VENNY (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 取交集形成韦恩图。

### 1.4 蛋白质互作网络 (protein-protein interaction networks, PPI) 关系图及核心靶点的获取

在STRING平台 (<https://string-db.org>) 导入交集靶点，形成PPI关系网络，基于STRING数据库下载相关数据，在Cytoscape 3.9.1软件中根据Degree、Closeness、Betweenness指标筛选核心靶点，通过Cytoscape 3.7.2软件形成核心靶点图。

### 1.5 人参-活性成分-靶点网络关系图的构建

在Excel表格中列出人参-人参活性成分以及成分-成分对应靶点，在表格前两列中一一对应，形

成“network”表格。将人参以及network表格第二列中人参活性成分及成分对应靶点导入新的表格,去除重复项。为了使图片协调、美观,将人参、人参活性成分及其靶点通过数字顺序排列进行分组排序。将两个表格导入Cytoscape 3.9.1软件,进行进一步排版、设计,将人参-活性成分-靶点网络可视化。

1.6 基因本体论 (gene ontology, GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析

将人参治疗牙周炎的潜在靶点导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), 物种选择“Homo sapiens”, 通过 DAVID 数据库选取“GOTERM\_BP\_DIRECT”“GOTERM\_CC\_DIRECT”“GOTERM\_MF\_DIRECT”生成用于 GO 分析的相关数据, 从所得的数据中分别筛选出生物学过程 (biological process, BP)、细胞成分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 中“gene ratio”前 10 的数据, 整理后在 bioinformatics (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 中进行 GO、Pathway 富集气泡图制作。

将人参作用于牙周炎的潜在核心靶点导入 DAVID 数据库, 在数据库导出 KEGG 通路相关数据, 以“gene ratio”为标准进行排序, 选择前 20 位的数据, 使用 R 语言 4.2.2 制作人参作用于牙周炎的潜在靶点的 KEGG 通路图。

在 Metascape 数据库 (<https://www.metascape.org/gp/index.html>) 中导入人参治疗牙周炎的潜在靶点, 物种选择“H.sapiens”, 得到 GO 和 KEGG 的富集分析结果, 选择前 20 的结果图。

1.7 分子对接结果及可视化

从 PubChem 导出所需药物成分的 3D 构象, 利用 Chem3D 20.0 软件将从 PubChem 数据库导出的 3D 构象转化储存为 pdb 文件; 通过 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org>) 获得所需靶点的 3D 视图。利用 AutoDockTools 1.5.7 软件将药物成分和靶点蛋白进行对接; 利用 PyMOL 22.5 软件将对接结果可视化输出。

## 2 结果

2.1 人参活性成分和作用靶点的筛选

在 TCMSP 数据库检索人参活性成分, 以 OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18% 为条件, 得到 22 个人参活性成分

(表 1), 通过在 Swiss TargetPrediction 数据库预测成分对应靶点, 合并去重后得到 591 个人参活性成分潜在作用靶点。

表 1 人参活性成分信息表

分子身份标识号码	活性成分	OB/%	DL/%
MOL002879	Diop	43.59	0.39
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL003648	Inermin	65.83	0.54
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL004492	Chrysanthemaxanthin	38.72	0.58
MOL005308	Aposiopolamine	66.65	0.22
MOL005314	Celabenzine	101.88	0.49
MOL005317	Deoxyharringtonine	39.27	0.81
MOL005318	Dianthramine	40.45	0.2
MOL005320	arachidonate	45.57	0.2
MOL005321	Frutinone A	65.9	0.34
MOL005344	ginsenoside rh2	36.32	0.56
MOL005348	Ginsenoside-Rh4_qt	31.11	0.78
MOL005356	Girinimbin	61.22	0.31
MOL005357	Gomisin B	31.99	0.83
MOL005360	malkangunin	57.71	0.63
MOL005376	Panaxadiol	33.09	0.79
MOL005384	suchilactone	57.52	0.56
MOL005399	alexandrin_qt	36.91	0.75
MOL005401	ginsenoside Rg5_qt	39.56	0.79
MOL000787	Fumarine	59.26	0.83

2.2 牙周炎基因靶点的获取

在 GeneCards 数据库获得 3 783 个牙周炎基因靶点, 根据 Relevance score 值运用中位数进行筛选, 最终得到 1 934 个牙周炎基因靶点; 在 OMIM 数据库获取基因靶点, 合并去重后获得 8 个牙周炎基因靶点; 在 DisGeNET 数据库获得 682 个牙周炎基因靶点。将 3 个数据库检索的牙周炎基因靶点进行整理、去重, 最终得到 2 249 个牙周炎基因靶点。

2.3 牙周炎基因靶点和人参活性成分靶点交集的获取

利用线上分析工具 VENNY 获取 2 249 个牙周炎基因靶点与 591 个人参活性成分靶点的交集靶点, 最终得到 145 个交集靶点 (图 1), 这些重复靶点即为人参活性成分治疗牙周炎的潜在作用靶点。

2.4 PPI 关系图的构建及核心靶点的获取

将牙周炎基因靶点和人参活性成分靶点的 145

个交集靶点导入STRING平台形成PPI关系图(图2),基于STRING数据库下载相关数据,在Cytoscape软件中根据Degree、Closeness、Betweenness指标筛选,得到血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) A、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等24个核心靶点(图3)。利用Cytoscape软件形成核心靶点Degree图(图4)。

### 2.5 人参-活性成分-靶点网络关系图的构建

通过Cytoscape软件获得人参-活性成分-靶点网络图(图5),展现人参、活性成分和靶点之间的相互作用。

的相互作用。

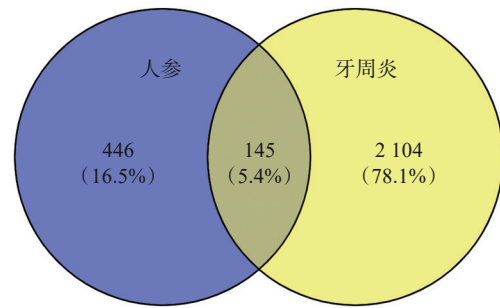


图1 人参和牙周炎交集靶点韦恩图

Fig 1 Venn map of the intersection targets of ginseng and periodontitis

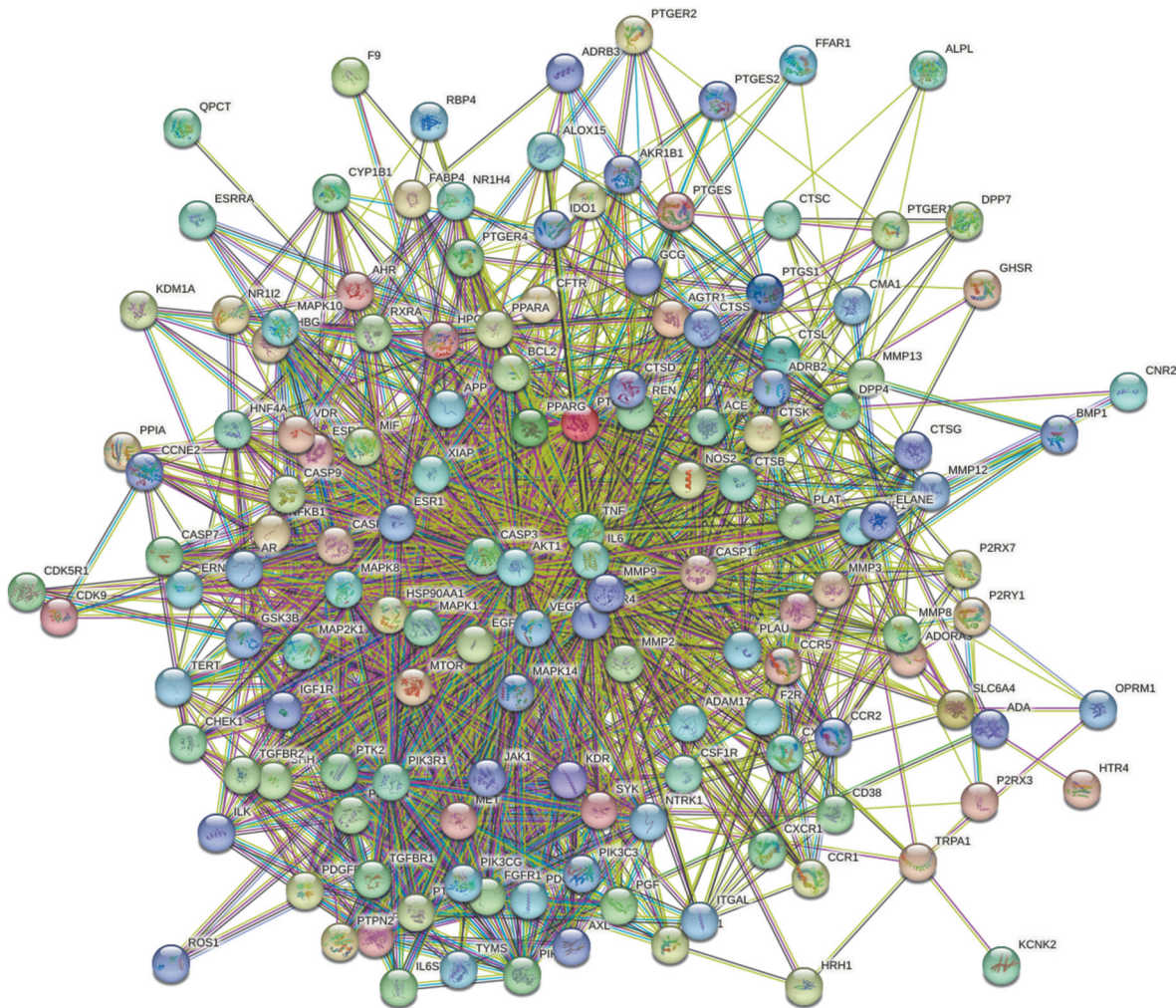


图2 人参治疗牙周炎潜在靶点的PPI网络图

Fig 2 The potential targets PPI of ginseng in the treatment of periodontitis

### 2.6 GO功能富集分析和KEGG通路富集分析

GO富集分析由BP、CC和MF组成。根据DAVID数据库,将人参作用于牙周炎的潜在治疗靶点进行GO分析和KEGG分析。GO分析结果显示其BP主要包括炎症反应、蛋白水解、蛋白质磷酸化、细胞增殖和基因表达的调控等;CC包括细

胞膜、细胞质、细胞核等;MF主要集中在肽酶活性、丝氨酸型内肽酶活性、蛋白丝氨酸活性、腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)结合等(图6)。KEGG结果分析显示人参作用于牙周炎的核心靶点主要涉及低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)信号通路、TNF信号通路、

癌症通路、细胞凋亡、雌激素信号通路、化学致癌-受体活化、血脂和动脉粥样硬化、人类巨细胞病毒感染、内分泌耐药性、高级糖基化终末产物-受体 (advanced glycation end-product-receptor for advanced glycation end-products, AGE-RAGE) 信号通路在糖尿病并发症中的作用、Relaxin 信号通路、乙肝、磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B (phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt) 信号通路、肺结核、老年痴呆症、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、人乳头状瘤病毒感染、沙门氏菌感染、癌症中的MicroRNAs等信号通路,说明人参通过多信号、多通路的方式发挥对牙周炎的治疗作用(图7)。

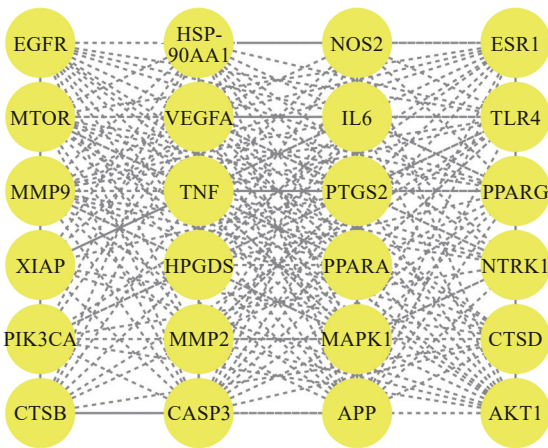


图3 人参治疗牙周炎的24个潜在核心靶点

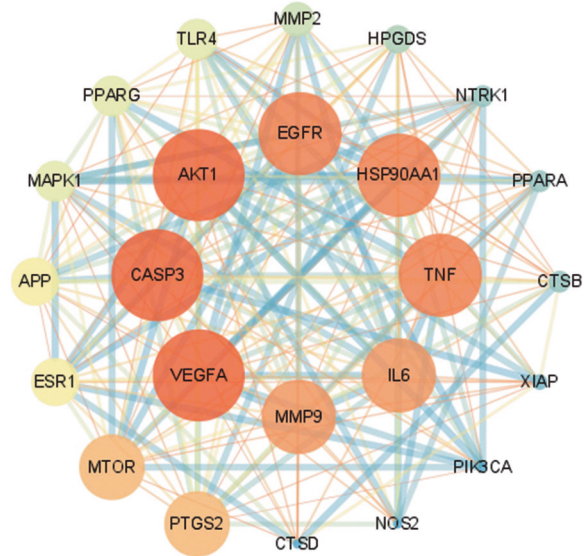
Fig 3 Twenty-four potential core targets of ginseng in the treatment of periodontitis

根据Metascape数据库中的数据,GO分析和KEGG分析显示人参作用于牙周炎的潜在靶点主要涉及癌症通路、对外部刺激的正向调节反应、磷酸化的正向调节、白细胞介素的信号传导、对激素的反应、对伤口的反应、细胞对氮化合物的反应、CKAP4信号通路、细胞迁移的正向调节、蛋白质磷酸化、细胞激活、细胞死亡的正向调控、化学致癌-受体激活、对细胞外刺激的反应、急性病毒性心肌炎、对无机物质的反应、对机械刺激的反应、炎症、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和EGFR之间的关系、对氧气水平的反应等(图8)。

2.7 分子对接结果及可视化

本研究选取人参活性成分山柰酚和β-谷甾醇,分别与根据Degree排名的前6位核心靶点VEGFA、胱天蛋白酶3(caspase-3, CASP3)、蛋白激酶Bα(protein kinase B alpha, AKT1)、EGFR、热休克

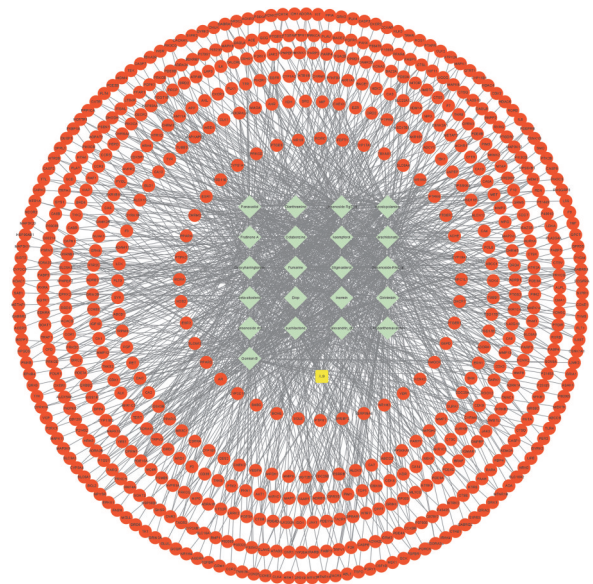
蛋白90alpha家族成员A1(heat shock protein 90 alpha family class A member 1, HSP90AA1)和TNF进行分子对接;以含有氢键的最低结合能作为分子对接结果,可视化结果如图9所示。若结合能<-5.0 kcal/mol,表明靶蛋白与活性成分结合性好,且结合能越小表明两者对接越好<sup>[24]</sup>。结果显示除β-谷甾醇与TNF结合没有氢键以外,其他两两结合都有氢键,且结合能均<-5.0 kcal/mol,证实对接结果良好。



节点大小代表核心靶点的Degree值。

图4 人参治疗牙周炎的24个潜在核心靶点Degree图

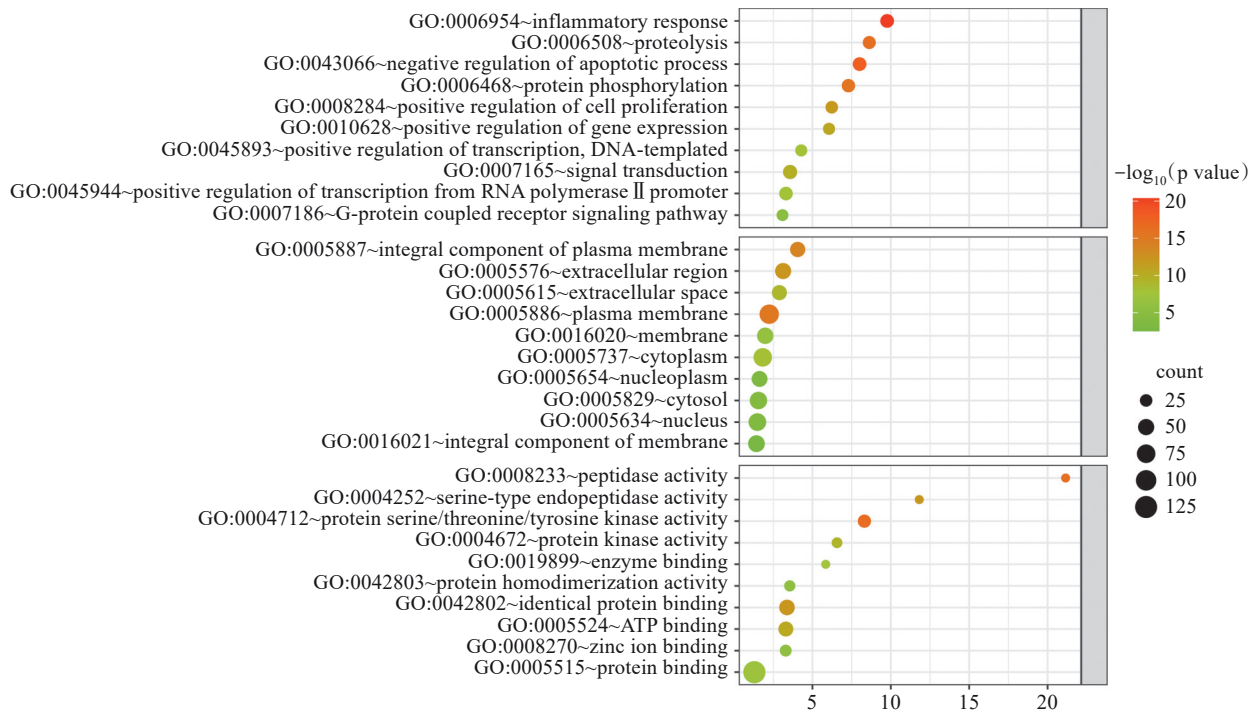
Fig 4 Degree map of 24 potential core targets of ginseng in the treatment of periodontitis



黄色代表人参;绿色代表人参活性成分;红色代表靶点。

图5 人参-活性成分-靶点网络图

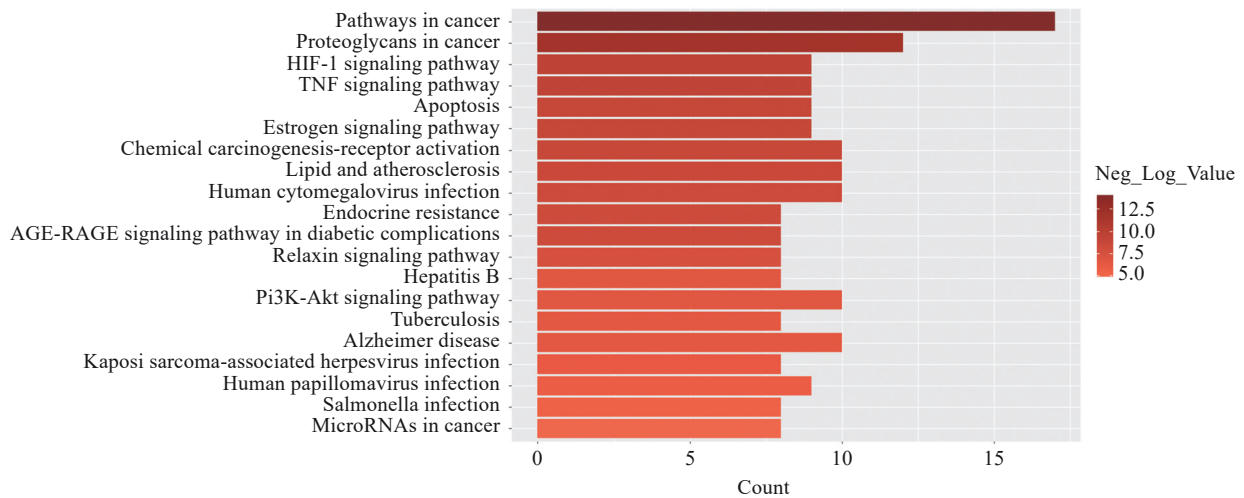
Fig 5 Ginseng-active ingredient-target network diagram



气泡面积大小代表富集基因的数量；气泡颜色代表富集显著性。

图 6 DAVID 数据库交集靶点 GO 富集气泡图

Fig 6 GO enrichment bubble diagram of intersection target in DAVID database



面积大小代表富集基因的数量；颜色代表富集显著性。

图 7 DAVID 数据库核心靶点 KEGG 分析

Fig 7 KEGG analysis of the core target of DAVID database

### 3 讨论

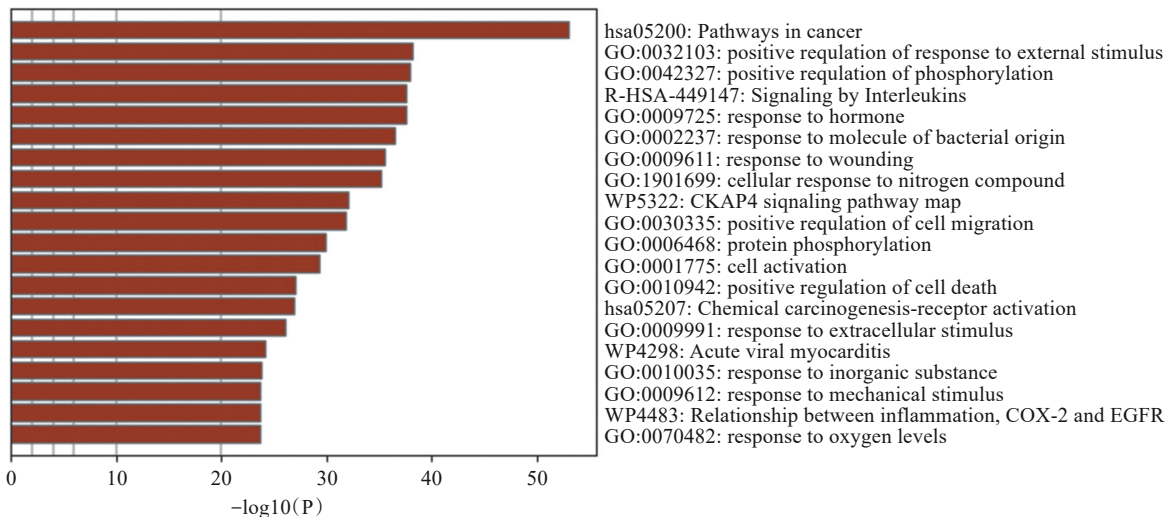
人参是五加科人参属多年生草本植物，是我国最古老的草本植物之一，常用于调节葡萄糖代谢、改善心脏功能和行为认知异常等，也有祛痰、安神、利尿、神经调节和免疫调节等功效，被誉为万草之王<sup>[14,18,25]</sup>。前期的实验<sup>[17,26-28]</sup>多集中于研究

人参活性成分对牙周炎的抗炎作用、免疫调节作用、抗氧化应激能力以及抑制骨吸收并促进牙槽骨修复能力，本研究以“药物-靶点-疾病”为中心，探索人参活性成分治疗牙周炎的潜在靶点和作用机制。

从数据库筛选出的人参活性成分主要包括 Celabenzine、Aposiopolamine、Frutinone A、Inermin、Girinimbin 等，人参主要活性成分与牙周炎的交集

靶点包括 PTPN2、AR、KCNK-2、ESR1、ESR2 等, 核心靶点包括 VEGFA、CASP3、AKT1、EGFR、HSP90AA1、TNF 等, 对交集靶点的 GO 富集

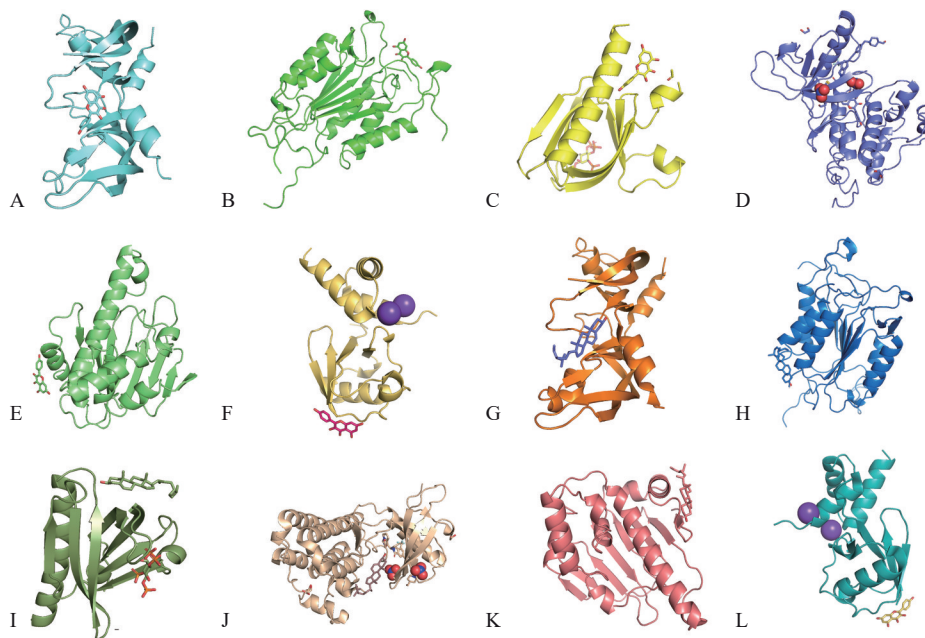
分析和对核心靶点的 KEGG 分析结果表明, 人参活性成分治疗牙周炎的作用机制与 HIF-1 信号通路和 PI3K-Akt 信号通路等有关。



面积大小代表富集显著性。

图 8 Metascape 数据库中交集靶点 GO 和 KEGG 分析

Fig 8 GO and KEGG analysis of intersection targets in Metascape database



A: 山柰酚-VEGFA; B: 山柰酚-CASP3; C: 山柰酚-AKT1; D: 山柰酚-EGFR; E: 山柰酚-HSP90AA1; F: 山柰酚-TNF; G: β-谷甾醇-VEGFA; H: β-谷甾醇-CASP3; I: β-谷甾醇-AKT1; J: β-谷甾醇-EGFR; K: β-谷甾醇-HSP90AA1; L: β-谷甾醇-TNF。

图 9 2 种人参活性成分和 6 个核心靶点的分子对接图

Fig 9 Molecular docking of two ginseng active ingredients and six core targets

既往研究<sup>[29-31]</sup>发现, 当牙周组织发生病变时, 局部炎症因子释放和组织代谢增强引起氧的供应和消耗失衡, 再加上炎症环境引起血液微循环破坏, 导致病变牙周组织处于相对缺血、低氧状态, 深牙周袋有利于厌氧菌如卟啉单胞菌的增殖, 厌氧菌生物膜的生长可能进一步降低牙周组织附近

的氧张力。HIF-1 是缺氧介导相关反应 (如炎症等) 的关键转录因子<sup>[32]</sup>。有研究<sup>[33]</sup>表明, 人慢性牙周炎牙龈组织中 HIF-1 $\alpha$  的表达水平随着牙周炎病变程度的加重而升高, HIF-1 $\alpha$  的表达升高, 一方面直接损伤牙周组织, 阻碍牙周组织的代谢和修复, 另一方面上调核因子  $\kappa$ B (nuclear factor-kappa

B, NF- $\kappa$ B) 信号通路, 使得炎症介质在牙周组织中过表达, 介导组织免疫损伤, 产生级联放大效应, 进一步加重了牙周组织和微血管循环障碍, 从而加速牙周炎病变的发生。近年来, 学者们对关于PI3K/AKT通路在药物治疗牙周炎中作用的探讨逐渐增多。研究<sup>[34]</sup>显示, 小檗碱热敏水凝胶可能是治疗牙周炎的有效方法, 它可通过PI3K/AKT信号通路发挥抗炎和成骨作用。也有研究<sup>[35]</sup>表明, Sema3A可以通过PI3K/AKT/mTOR信号传导调节炎症反应中的替代巨噬细胞活化, 从而缓解牙周炎。此外, 实验<sup>[36]</sup>表明, 伊普黄酮通过激活GPR-30/PI3K/AKT信号通路促进牙周膜细胞增殖和成骨分化。因此, 人参可能通过这些途径在治疗牙周炎中发挥作用。PI3K/AKT信号通路不仅参与多种细胞因子、生长因子和细胞外基质等的信号转导, 同时还参与细胞增殖、存活、凋亡、分化、代谢和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节<sup>[37]</sup>。

Sczepanik等<sup>[38]</sup>研究表明, 氧化在包括牙周炎在内的许多疾病中起着重要作用, 增加抗氧化剂和/或抗氧化活性水平的疗法可能是治疗牙周炎以及其他氧化应激疾病的现有方法的可行补充。也有研究<sup>[39]</sup>表明牙周炎是一种氧化应激介导的炎症性疾病, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)上调和氧化应激在牙周炎的发生和进展中发挥重要作用。在牙周炎中, 细菌入侵后会引发中性粒细胞发生呼吸爆发, 产生大量ROS, 这些ROS可以杀灭细菌, 但同时也会导致细胞凋亡。ROS不仅会直接导致细胞凋亡, 还会引发氧化应激反应, 进一步加重牙周组织的损伤。

既往研究<sup>[40-44]</sup>显示, 山柰酚具有促进身体健康、预防以及治疗多种疾病的功能, 其作用功能涉及神经系统疾病、心血管疾病、糖尿病、骨质疏松等多个方面。近年来, 越来越多的证据表明山柰酚在抗炎和抗氧化方面的积极作用。一方面, 山柰酚在抗炎方面成效显著。山柰酚通过ROS/NF- $\kappa$ B信号通路促进M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化, 增加抗炎细胞因子的分泌并抑制动脉粥样硬化进展<sup>[45]</sup>。有学者<sup>[46]</sup>采用一种结合了结构多样性和多药理学功能的方法对山柰酚和炎症细胞因子TNF- $\alpha$ 进行分析, 结果表明山柰酚不仅直接与TNF- $\alpha$ 相互作用, 而且破坏TNF- $\alpha$ 与其同源受体TNFR1之间的相互作用, 并以小鼠耳朵为模型证明山柰酚减少体内炎症。类风湿性关节炎是一种慢性、炎性和自身免疫性疾病, 山柰酚通过抗炎、抗氧化等方式对其显示出治疗功效<sup>[47]</sup>。山柰

酚通过抑制NLRP3炎性小体来保护小鼠免受脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和 $\alpha$ -突触核蛋白诱导的神经变性, 从而抑制神经炎症, 改善神经变性<sup>[48]</sup>。另一方面, 山柰酚在抗氧化方面也发挥重要作用。研究<sup>[49]</sup>发现, 氧化应激是导致神经细胞损失的主要机制, 而山柰酚可以通过减轻细胞内钙离子浓度的增加、减少细胞内ROS的产生和脂质过氧化物的发生来减轻氧化应激。脊髓损伤是一种以氧化应激和炎症反应为特征的破坏性损伤, 体内外实验表明山柰酚可通过下调ROS依赖的MAPKs-NF- $\kappa$ B和细胞焦亡信号通路来减轻氧化应激和炎症反应, 发挥对神经的保护作用<sup>[50]</sup>。此外, 氧化应激被认为是肝病三部曲的起始因素, 并贯穿于肝病的整个发展过程<sup>[51]</sup>。山柰酚可以通过促进自噬的形成和降解来减轻氧化应激引起的细胞损伤, 在小鼠模型中展示出对CCl4诱导肝损伤的保护作用<sup>[52]</sup>。

据研究<sup>[53-54]</sup>,  $\beta$ -谷甾醇具有多功能作用和有前景的药理学潜力。在癌症方面,  $\beta$ -谷甾醇能够抑制肿瘤细胞的生长, 诱导细胞凋亡, 并调节多种信号通路。在炎症方面,  $\beta$ -谷甾醇具有抗炎作用, 能够减轻疼痛和炎症反应, 并抑制炎症细胞的浸润和炎症因子的产生<sup>[54-55]</sup>。此外,  $\beta$ -谷甾醇具有抗氧化性质, 可以清除自由基并减少氧化应激。 $\beta$ -谷甾醇还可以恢复氧化应激标志物和抗氧化酶的水平, 改善高脂饮食诱导的胰岛素抵抗和血糖异常, 并恢复血脂代谢的正常水平, 从而对高脂饮食诱导的2型糖尿病具有保护作用<sup>[56]</sup>。

这些研究结果表明, 山柰酚和 $\beta$ -谷甾醇具有潜在的牙周炎治疗应用价值。因此在本文的分子对接和可视化部分, 笔者在多种人参活性成分中选取了山柰酚和 $\beta$ -谷甾醇进行研究。在人参治疗牙周炎的潜在核心靶点中以Degree值由大到小排序为标准选取了前6位靶点, Degree数值越大, 节点越大, 表明这些靶点参与了更多的生物功能, 在网络分析中具有重要地位。VEGFA是正常和病理血管生成的关键调节因子, 对于血管生长和血管重建过程中的血管内皮细胞有重要作用<sup>[57-59]</sup>; CASP3是半胱天冬酶家族中的一员, 它是一种关键的细胞凋亡执行酶<sup>[60-61]</sup>。细胞凋亡在维持组织发育、免疫调节和细胞内稳态中发挥着关键作用; AKT1属于一大家族的蛋白激酶B家族, 它在细胞生存、增殖、分化和代谢等多个细胞生理过程中发挥着关键作用; EGFR是一种重要的细胞表面受体, 在调节细胞生长、分化和存活等多个细胞生

理过程中发挥关键作用; HSP90AA1 参与细胞内众多蛋白的折叠、活化和稳定等过程; TNF 是一类由免疫细胞产生的细胞因子, 参与多个免疫和炎症反应过程。本研究的分子对接分析显示, 2 种人参活性成分分别和 6 种核心靶点对接, 除  $\beta$ -谷甾醇与 TNF 结合没有氢键以外, 其他两两结合能均  $< -5.0$  kcal/mol, 表明对接结果良好。

综上所述, 本文通过网络药理学和分子对接技术, 初步探讨了人参通过多成分、多靶点、多通路治疗牙周炎的潜在作用机制。结果表明人参通过山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇等核心成分作用于 HIF-1 信号通路、TNF 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等相关通路, 起到调控炎症反应、细胞增殖、细胞迁移、基因表达等作用, 为进一步从人参中提取活性成分提供了理论依据, 同时为人参等中医药治疗牙周炎的深入研究提供了重要参考。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

### [参考文献]

- [1] 孟焕新. 牙周病学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 146-147.  
Meng HX. Periodontology[M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 146-147.
- [2] Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030[R]. Geneva: World Health Organization, 2022: 37-40.
- [3] Figuero E, Han YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: mechanisms[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 175-188.
- [4] Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(12): 738-748.
- [5] Sanz M, Del Castillo AM, Jepsen S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report[J]. J Clin Periodontol, 2020, 47(3): 268-288.
- [6] Michaud DS, Liu Y, Meyer M, et al. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(6): 550-558.
- [7] Schmidlin PR, Fachinger P, Tini G, et al. Shared microbiome in gums and the lung in an outpatient population [J]. J Infect, 2015, 70(3): 255-263.
- [8] Jungbauer G, Stähli A, Zhu X, et al. Periodontal microorganisms and Alzheimer disease—A causative relationship[J]. Periodontol 2000, 2022, 89(1): 59-82.
- [9] Tsai CY, Tang CY, Tan TS, et al. Subgingival microbiota in individuals with severe chronic periodontitis[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2018, 51(2): 226-234.
- [10] Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future[J]. Periodontol 2000, 2017, 75(1): 7-23.
- [11] Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, et al. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease[J]. Periodontol 2000, 2017, 75(1): 152-188.
- [12] Bhatavadekar NB, Williams RC. Modulation of the host inflammatory response in periodontal disease management: exciting new directions[J]. Int Dent J, 2009, 59(5): 305-308.
- [13] Shergis JL, Zhang AL, Zhou W, et al. Panax ginseng in randomised controlled trials: a systematic review[J]. Phytother Res, 2013, 27(7): 949-965.
- [14] Fan W, Huang Y, Zheng H, et al. Ginsenosides for the treatment of metabolic syndrome and cardiovascular diseases: pharmacology and mechanisms[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110915.
- [15] Qi HY, Li L, Ma H. Cellular stress response mechanisms as therapeutic targets of ginsenosides[J]. Med Res Rev, 2018, 38(2): 625-654.
- [16] Li X, Liu J, Zuo TT, et al. Advances and challenges in ginseng research from 2011 to 2020: the phytochemistry, quality control, metabolism, and biosynthesis[J]. Nat Prod Rep, 2022, 39(4): 875-909.
- [17] Oh SJ, Oh Y, Ryu IW, et al. Protective properties of ginsenoside Rb3 against UV-B radiation-induced oxidative stress in HaCaT keratinocytes[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2016, 80(1): 95-103.
- [18] Xing JJ, Hou JG, Ma ZN, et al. Ginsenoside Rb3 provides protective effects against cisplatin-induced nephrotoxicity via regulation of AMPK-/mTOR-mediated autophagy and inhibition of apoptosis *in vitro* and *in vivo*[J]. Cell Prolif, 2019, 52(4): e12627.
- [19] Liu X, Jiang Y, Fu W, et al. Combination of the ginsenosides Rb3 and Rb2 exerts protective effects against myocardial ischemia reperfusion injury in rats[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(2): 519-531.
- [20] Sun M, Ji Y, Zhou S, et al. Ginsenoside Rb3 inhibits osteoclastogenesis via ERK/NF- $\kappa$ B signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. Oral Dis, 2023, 29(8): 3460-3471.
- [21] Sun M, Ji Y, Li Z, et al. Ginsenoside Rb3 inhibits pro-in-

- flammatory cytokines via MAPK/AKT/NF- $\kappa$ B pathways and attenuates rat alveolar bone resorption in response to *Porphyromonas gingivalis* LPS[J]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4815.
- [22] 赵欢, 开国银, 韩冰. 基于网络药理学和分子对接的丹参饮抗结肠癌作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(4): 598-605.
- Zhao H, Kai GY, Han B. Study of Danshen decoction on colon cancer based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2022, 38(4): 598-605.
- [23] 宗阳, 丁美林, 贾可可, 等. 基于网络药理学和分子对接法探寻达原饮治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性化合物的研究[J]. *中草药*, 2020, 51(4): 836-844.
- Zong Y, Ding ML, Jia KK, et al. Exploring active compounds of Da-Yuan-Yin in treatment of COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking method[J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2020, 51(4): 836-844.
- [24] 唐萍, 唐芳婷, 王红, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨人参治疗胃癌的作用机制[J]. *湖南中医杂志*, 2023, 39(6): 162-169.
- Tang P, Tang FT, Wang H, et al. Mechanism of action of Panax ginseng in treatment of gastric cancer: a study based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Hunan J Tradit Chin Med*, 2023, 39(6): 162-169.
- [25] Chen W, Yao P, Vong CT, et al. Ginseng: a bibliometric analysis of 40-year journey of global clinical trials[J]. *J Adv Res*, 2020, 34: 187-197.
- [26] 刘丽, 李雅萍, 王娟, 等. 三七凝胶治疗牙周炎的初步研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2022, 44(12): 1074-1077.
- Liu L, Li YP, Wang J, et al. Preliminary study on the curative effect of panax notoginseng gel on periodontitis [J]. *Ningxia Med J*, 2022, 44(12): 1074-1077.
- [27] 杨倩, 余占海, 杜建东, 等. 人参皂甙 Rg-1 对大鼠牙周组织中白介素 6、骨钙素水平的影响[J]. *实用口腔医学杂志*, 2009, 25(1): 22-25.
- Yang Q, Yu ZH, Du JD, et al. Effects of ginsenoside Rg-1 on the expressions of interleukin-6, bone gla protein in periodontal tissues in periodontitis rats[J]. *J Pract Stomatol*, 2009, 25(1): 22-25.
- [28] Kim EN, Kim TY, Park EK, et al. Panax ginseng fruit has anti-inflammatory effect and induces osteogenic differentiation by regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway *in vitro* and *in vivo* models of periodontitis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(12): 1221.
- [29] Gözl L, Memmert S, Rath-Deschner B, et al. Hypoxia and *P. gingivalis* synergistically induce HIF-1 and NF- $\kappa$ B activation in PDL cells and periodontal diseases[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 438085.
- [30] Ng KT, Li JP, Ng KM, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in human periodontal tissue[J]. *J Periodontol*, 2011, 82(1): 136-141.
- [31] 唐宋, 张晓南. 牙周组织低氧环境与牙周炎发生发展的研究进展[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2021, 42(2): 285-290.
- Tang S, Zhang XN. Relationship between hypoxic environment in periodontal tissue and the development of periodontitis[J]. *J Tongji Univ (Med Sci)*, 2021, 42(2): 285-290.
- [32] Hirai K, Furusho H, Hirota K, et al. Activation of hypoxia-inducible factor 1 attenuates periapical inflammation and bone loss[J]. *Int J Oral Sci*, 2018, 10(2): 12.
- [33] 施庆颜, 靳华, 蓝田, 等. 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  在人慢性牙周炎牙龈组织中的表达[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(9): 1668-1671.
- Shi QY, Jin H, Lan T, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in human gingival tissues with chronic periodontitis[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2013, 29(9): 1668-1671.
- [34] Wang C, Liu C, Liang C, et al. Role of berberine thermosensitive hydrogel in periodontitis via PI3K/AKT pathway *in vitro*[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6364.
- [35] Tian T, Chen L, Wang Z, et al. Sema3A drives alternative macrophage activation in the resolution of periodontitis via PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. *Inflammation*, 2023, 46(3): 876-891.
- [36] Han Y, Wang X, Ma D, et al. Ipriflavone promotes proliferation and osteogenic differentiation of periodontal ligament cells by activating GPR30/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 137-148.
- [37] 万美钰, 窦德强. 基于网络药理学探究人参、红参与黑参治疗气虚的药效物质基础与机制[J]. *人参研究*, 2023, 35(3): 2-8.
- Wan MY, Dou DQ. Exploring the pharmacological substance basis and mechanism of ginseng, red ginseng, and black ginseng in treating qi deficiency based on network pharmacology[J]. *Ginseng Res*, 2023, 35(3): 2-8.
- [38] Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: we should treat it that way[J]. *Periodontol 2000*, 2020, 84

- (1): 45-68.
- [39] Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction[J]. *Periodontol* 2000, 2014, 64(1): 139-153.
- [40] Han X, Zhao S, Song H, et al. Kaempferol alleviates LD-mitochondrial damage by promoting autophagy: implications in Parkinson's disease[J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101911.
- [41] Yang L, Gao Y, Bajpai VK, et al. Advance toward isolation, extraction, metabolism and health benefits of kaempferol, a major dietary flavonoid with future perspectives [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(16): 2773-2789.
- [42] Chen M, Xiao J, El-Seedi HR, et al. Kaempferol and atherosclerosis: from mechanism to medicine[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022. doi: 10.1080/10408398.2022.2121261.
- [43] Fossier L, Panel M, Butruille L, et al. Enhanced mitochondrial calcium uptake suppresses atrial fibrillation associated with metabolic syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(23): 2205-2219.
- [44] Xie C, Zhuang XX, Niu Z, et al. Amelioration of Alzheimer's disease pathology by mitophagy inducers identified via machine learning and a cross-species workflow[J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(1): 76-93.
- [45] Zhao J, Ling L, Zhu W, et al. M1/M2 re-polarization of kaempferol biomimetic NPs in anti-inflammatory therapy of atherosclerosis[J]. *J Control Release*, 2023, 353: 1068-1083.
- [46] Wang S, Shi X, Li J, et al. A small molecule selected from a DNA-encoded library of natural products that binds to TNF- $\alpha$  and attenuates inflammation *in vivo*[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(21): 2201258.
- [47] Behl T, Mehta K, Sehgal A, et al. Exploring the role of polyphenols in rheumatoid arthritis[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(19): 5372-5393.
- [48] Han X, Sun S, Sun Y, et al. Small molecule-driven NLRP3 inflammation inhibition via interplay between ubiquitination and autophagy: implications for Parkinson disease[J]. *Autophagy*, 2019, 15(11): 1860-1881.
- [49] Yang EJ, Kim GS, Jun M, et al. Kaempferol attenuates the glutamate-induced oxidative stress in mouse-derived hippocampal neuronal HT22 cells[J]. *Food Funct*, 2014, 5(7): 1395-1402.
- [50] Liu Z, Yao X, Sun B, et al. Pretreatment with kaempferol attenuates microglia-mediate neuroinflammation by inhibiting MAPKs-NF- $\kappa$ B signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 168: 142-154.
- [51] Xiao X, Hu Q, Deng X, et al. Old wine in new bottles: kaempferol is a promising agent for treating the trilogy of liver diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106005.
- [52] Kim MJ, Song YR, Kim YE, et al. Kaempferol stimulation of autophagy regulates the ferroptosis under the oxidative stress as mediated with AMP-activated protein kinase[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 208: 630-642.
- [53] Wang H, Wang Z, Zhang Z, et al.  $\beta$ -Sitosterol as a promising anticancer agent for chemoprevention and chemotherapy: mechanisms of action and future prospects[J]. *Adv Nutr*, 2023, 14(5): 1085-1110.
- [54] Khan Z, Nath N, Rauf A, et al. Multifunctional roles and pharmacological potential of  $\beta$ -sitosterol: emerging evidence toward clinical applications[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 365: 110117.
- [55] Zhang F, Liu Z, He X, et al.  $\beta$ -sitosterol-loaded solid lipid nanoparticles ameliorate complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats: involvement of NF- $\kappa$ B and HO-1/Nrf-2 pathway[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 1329-1341.
- [56] Babu S, Jayaraman S. An update on  $\beta$ -sitosterol: a potential herbal nutraceutical for diabetic management[J]. *Bio-med Pharmacother*, 2020, 131: 110702.
- [57] Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(6): 385-403.
- [58] Han Y, You X, Xing W, et al. Paracrine and endocrine actions of bone-the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts[J]. *Bone Res*, 2018, 6: 16.
- [59] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(4): 581-611.
- [60] Huang Q, Li F, Liu X, et al. Caspase 3-mediated stimulation of tumor cell repopulation during cancer radiotherapy[J]. *Nat Med*, 2011, 17(7): 860-866.
- [61] Nozaki K, Maltez VI, Rayamajhi M, et al. Caspase-7 activates ASM to repair gasdermin and perforin pores[J]. *Nature*, 2022, 606(7916): 960-967.