

# 骨碎补柚皮苷在牙周炎及骨缺损修复治疗中的研究进展

王伊彤 官 凌 赵梓杉 张 衡

兰州大学口腔医学院 甘肃 兰州 730000

**摘 要:** 柚皮苷 (Naringin, NG) 为骨碎补黄酮类中药材的重要活性单体成分, 能够促进成骨细胞增殖分化利于骨形成, 且抑制破骨细胞吸收骨质, 具有良好的抗骨质疏松、促进骨愈合的作用。牙周炎是一种主要由细菌感染引起的牙周支持组织的慢性炎症性疾病, 治疗的最终目的是消除炎症、促进牙周组织重建和骨缺损修复, 从而实现牙周组织功能的恢复。目前, 尽管牙周炎的常规治疗手段尚未实现理想的牙周组织再生, 但近年来组织工程技术的迅速进步为牙周病及骨缺损修复治疗提供了新的策略和方向, 有望推动牙周组织再生的治疗达到新的高度。由于具有抗炎和促成骨的双重功效, NG 在牙周炎及骨缺损修复治疗领域展现出了巨大的发展潜力。本文深入论述了 NG 在牙周炎及骨缺损修复治疗中的分子机制及作用效果, 并对其作为牙周辅助治疗药物的应用前景进行探讨, 旨在为 NG 在牙周炎及骨缺损修复治疗等领域的研究及应用提供坚实的理论基础, 有望推动其在医学领域的应用与广泛发展。

**关键词:** 骨碎补; 柚皮苷; 牙周炎; 骨缺损修复

## Research Progress on the Application of Naringin in the Treatment of Periodontitis and Bone Defect Repair

Yitong Wang Ling Guan Zishan Zhao Heng Zhang

School of Stomatology, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000

**Abstract:** Naringin (NG) is an important active monomer component of flavonoids in traditional Chinese medicine, which can promote the proliferation and differentiation of osteoblasts, facilitate bone formation, and inhibit the absorption of bone by osteoclasts. It has good anti osteoporosis and bone healing effects. Periodontitis is a chronic inflammatory disease mainly caused by bacterial infection in the periodontal support tissue. The ultimate goal of treatment is to eliminate inflammation, promote periodontal tissue reconstruction and bone defect repair, and thus achieve the recovery of periodontal tissue function. At present, although the conventional treatment methods for periodontitis have not yet achieved ideal periodontal tissue regeneration, the rapid progress of tissue engineering technology in recent years has provided new strategies and directions for periodontal disease and bone defect repair treatment, which is expected to promote the treatment of periodontal tissue regeneration to new heights. Due to its dual effects of anti-inflammatory and bone promoting, NG has shown great potential for development in the field of periodontitis and bone defect repair treatment. This article provides an in-depth discussion on the molecular mechanisms and effects of NG in the treatment of periodontitis and bone defect repair, and explores its application prospects as an adjuvant therapy for periodontitis. The aim is to provide a solid theoretical basis for the research and application of NG in the fields of periodontitis and bone defect repair, and to promote its application and widespread development in the medical field.

**Key words:** Drynaria fortunei; Naringin; Periodontitis; Repair of bone defects

### 1 NG 的概念

NG (化学式: C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>14</sub>, 分子量: 580.53) 为中药骨碎补黄酮类成分中的重要活性单体成分。其具有多种生物学活性, 包括促进成骨细胞增殖和分化、降低骨关节病变率、改善微循环、抗炎、抗癌、抗过敏、抗氧化、降血脂等作用, 这为 NG 作为一种新型牙周辅助治疗药物提供了理论依据。此外, NG 还具有一系列实际应用的优势, 其低成本和易于

获得的特性使得 NG 在大规模生产和应用中具有显著的经济优势。同时, 其化学稳定性和生物安全性也保证了 NG 在药物开发和治疗过程中的可靠性和安全性。因此, 综合考虑 NG 在牙周辅助治疗药物开发、应用以及骨再生领域具有巨大的发展潜力。

### 2 NG 的作用机制

2.1 通过激活磷酸化肌肽 3 激酶 (PI3K)、Akt、c-Fos/

c-Jun 和 AP-1 信号通路, 刺激 BMP-2 的表达

骨形态发生蛋白 (Bone morphogenetic protein, BMP) 在成骨细胞分化和骨形成过程中起着重要作用。BMP-2 是一种自分泌和旁分泌生长因子, 主要在胚胎发育早期和成年期骨形成组织中表达。骨骼老化研究表明, 骨质减少的老年动物 BMP-2 的合成代谢活性和基因表达均下降, 提示 BMP-2 功能的衰退可能是骨质疏松症的分子致病机制之一。在成骨细胞分化过程中, BMP-2 mRNA 被诱导并维持成熟成骨细胞的持续表型。NG 对 BMP-2 的转录调控是通过 Akt 的磷酸化和 AP-1 组分 c-Fos 和 c-Jun 的激活介导的。NG 增强了 c-Fos 和 c-Jun 与 BMP-2 启动子上 AP-1 元件的结合。转染 p85 和 Akt 或 c-Fos 和 c-Jun 反义寡核苷酸的显性阴性突变体可抑制柚皮素对 BMP-2 产生的增强作用。综上所述, NG 通过 PI3K、Akt、c-Fos/c-Jun 和 AP-1 依赖的信号通路增加 BMP-2 的表达并增强成骨反应, 是一种极具发展潜力的骨促进剂。

2.2 模拟雌激素的功能, 刺激成骨细胞的增殖、碱性磷酸酶 (ALP) 的分泌以及调节 OPG 和核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL) 的表达

植物雌激素是对雌激素受体 (ER)a 或 ERb 具有不同亲和力和反激活的植物化学物质, 可抑制破骨细胞分化, 刺激成骨细胞骨形成, 减轻与雌激素缺乏相关的骨质流失。NG 的类雌激素作用具有组织选择性, 可能是通过其诱导 ERa-和雌激素反应因子 (ERE) 依赖性转录活性磷酸化的差异能力介导的。内质网参与调控 NG 在成骨细胞中的合成代谢作用。雌激素与内质网结合后, 通过其激活功能 (AF)-2 结构域激活内质网并调节其转录活性。此外, 内质网也可以通过 AF-1 结构域的磷酸化而独立于配体被激活。RANKL-RANK 结合后, 通过相互作用和诱导破骨细胞凋亡来抑制破骨细胞生成。研究表明, NG 通过 ER 在大鼠成骨细胞样 (UMR-106) 细胞中模拟 E2 刺激细胞增殖、ALP 活性和 OPG/RANKL mRNA 表达, 提示其在促进成骨功能和抑制破骨细胞发生方面可能发挥雌激素样作用。

2.3 激活 Wnt/b-catenin 信号通路, 调节骨代谢平衡, 防止骨质疏松

研究表明, 骨膜蛋白的下调、下游硬化蛋白的上调以及 Wnt/b-catenin 信号的失活与神经切除术诱导的骨质流失有关。Wnt/b-catenin 通路是成骨细胞增殖分化和骨形成的重要调节因子。Wnt 蛋白通过与受体复合物 (Frizzled 和 LRP 5/6) 结合导致细胞质 GSK-3 $\beta$ /Axin2/APC 复合物失活,

从而导致 b-catenin 的磷酸化和降解。因此, b-catenin 在细胞质中的积累及其随后的核转位和转录激活作用可以促进成骨细胞的分化和减少破骨细胞的生成。硬化蛋白 (Sclerostin) 是典型 Wnt/b-catenin 信号的主要抑制剂, 也是一种竞争 LRP5/6 辅受体结合的拮抗配体, 几乎只由成熟骨细胞分泌。NG 可以上调骨膜蛋白, 防止神经切除术引起的骨密度、骨小梁微观结构和骨力学特性的恶化。综上所述, NG 对大鼠废用性骨质疏松具有预防作用, 其机制可能是通过提高骨膜蛋白的表达, 抑制骨硬化蛋白的表达, 从而激活 Wnt/b-catenin 信号通路。

### 3 作用效果

3.1 NG 促进牙周组织内细胞增殖分化、形成新骨修复牙槽骨缺损

实验研究证明, NG 能够通过诱导牙周组织内多种细胞, 特别是人牙周膜细胞 (human periodontal ligament cells, HPLCs) 的增殖和成骨分化来促进牙周组织的再生。HPLCs 是牙周组织具有干细胞特征的血管周围积聚物, 具有多向分化潜能, 可以分化为成纤维细胞、成骨细胞、成牙骨质细胞和破骨细胞等。Yin 等<sup>[13]</sup>将 6 周裸鼠随机分为两组, 给药组接种 NG 诱导过的 HPLCs 于裸鼠背部, 对照组只接种 HPLCs, 8 周后, 取出接种物, 免疫组化检测结果显示给药组中接种物成骨相关蛋白骨钙蛋白、骨相关基因 OPN 分泌量与对照组相比有明显的升高 ( $P < 0.05$ )。此外, 在体内观察到典型的小梁结构, 周围有大量成骨细胞。这些结果表明, NG 能有效促进 HPLCs 的增殖和分化。NG 可以修复牙槽骨缺损, 诱导幼鼠牙槽骨发育, 促进新骨形成, 同时可以预防骨质疏松症。Nelson 等以出生 21 d 幼年 SD 大鼠为实验对象, 用含 NG 的食物每天饲喂, 42 d 后发现大鼠磨牙牙槽嵴顶和釉牙骨质界之间的距离减小, 预示实现了牙槽骨再生, 证明 NG 可以促进幼年 SD 大鼠牙槽骨的发育。Chen 等将大肠杆菌 LPS 隔天注射到 SD 大鼠左侧上颌第一磨牙处牙槽骨粘膜中, 连续注射 4 次制作牙周炎模型。造模成功后, 给予大鼠灌胃 NG, NG 组与对照组相比能够提高大鼠牙槽骨骨密度, 减少破骨细胞数量 ( $p < 0.05$ )。这表明 NG 不仅能促进骨的形成, 同时抑制了骨的吸收, 是牙周组织重建和骨缺损修复中极具发展潜力的骨促进剂。

3.2 NG 减轻牙周炎症和调节局部免疫反应

NG 不仅能促进牙周组织重建和骨缺损修复, 还能减轻牙周炎症状和调节局部免疫反应。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是革兰阴性菌外膜的主要成分, 与宿主细胞表面的受体结合, 激活免疫细胞诱导炎症介质的产生, 促

进破骨细胞的活性, 最终导致牙周组织的破坏和牙槽骨的吸收。研究表明, NG 对 LPS 诱导的人牙周膜成纤维细胞 (human periodontal ligament fibroblast, HPDLF) 损伤具有保护作用, NG 抑制炎症介质白介素 (interleukin, IL)-6、IL-8、IL-1 $\beta$  的蛋白及基因的表达, 促进 HPDLF 增殖, 减弱 LPS 对 HPDLF 及牙周组织破坏程度。这提示 NG 具有减轻牙周炎症和调节局部免疫的作用, 为开发以 NG 为药效成分在牙周组织再生和抗炎治疗中提供了基础理论依据。有研究利用奥硝唑或多西环素联合 NG 治疗牙周炎患者, 观察到龈沟液中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和前列腺素 E2 (PGE2) 水平明显降低, 有效减轻牙周炎患者的炎症程度。药物联合使用可能通过不同协同作用机制, 抑制炎症介质的产生和释放, 这为临床治疗牙周炎提供了新的药物组合和思路, 有望为牙周炎患者带来更好的治疗效果, 具体的作用机制和长期疗效仍需进一步研究和验证。NG 对牙龈卟啉单胞菌、伴放线聚集杆菌及具核梭杆菌这三种牙周主要致病菌有生长抑制及杀灭作用, 能够改善大鼠的牙周探诊深度和龈沟出血指数, 还可减少牙槽骨破骨细胞数目, 降低大鼠血清中炎症因子环氧合酶 2 (COX-2) 和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的浓度。基于以上实验结果, 具有强骨效应和抗炎作用的 NG 是一种潜在的牙周辅助治疗药物, 为开发新的牙周炎治疗方法提供了重要的线索和依据。

#### 4 应用

牙周炎是一种主要由细菌感染引起的慢性炎症性疾病, 最终会导致牙齿松动甚至脱落。牙周炎治疗的最终目的是消除炎症、促进牙周组织重建和骨缺损修复, 从而实现牙周组织功能的恢复。目前临床上治疗牙周炎所用的缓释及控释药物大多为抗菌药物, 仅能单纯地控制炎症, 在促进牙槽骨修复方面作用非常有限。NG 兼具成骨和抗炎作用, 能够修复牙槽骨缺失, 并可制成多种缓控释剂型, 采用局部

给药的方式保持稳定的血药浓度, 从而提高治疗效果并避免全身用药可能引起的不良反应。NG-壳聚糖/羟基磷灰石缓释材料作为一种理想的骨修复载体, 结合了 NG 的生物活性、壳聚糖的生物相容性以及羟基磷灰石的骨传导性, 通过 NG 的作用创造局部成骨微环境、加速新生骨组织的生长, 在骨缺损修复领域展现出了巨大的潜力。Ji 等利用静电纺丝技术制备装载 NG 的硅酸镁纳米缓释球, 研究结果表明控释支架可促进 MC3T3-E1 细胞粘附、增殖、分化和矿化, 控释膜也促进了 MC3T3-E1 细胞的增殖并增强了细胞 ALP 的分泌。同时 NG 还具有抗炎的功效, 预期在牙周炎的治疗中有较好的应用前景。若抗菌药物与修复牙槽骨缺损的药物制成缓控释剂应用于牙周炎的治疗, 既能达到控制牙周炎症, 修复牙槽骨缺损的双重作用, 又能发挥局部给药的优势, 将对牙周炎的治疗产生更好的效果。

#### 参考文献:

- [1] 申意伟, 徐西林, 张晓峰等. 骨碎补中柚皮苷治疗股骨头坏死研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21 (07):128-131.
- [2] 刘景, 袁媛. 柚皮苷对脂多糖诱导的人牙周膜成纤维细胞增殖及炎症因子表达的影响 [J]. 口腔医学, 2020, 40 (03):198-203.
- [3] 程凤峡, 孙喜龙, 王志洁, 等. 骨碎补联合多西环素局部应用治疗慢性牙周炎的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27 (15):1607-1610.
- [4] 王琛. 柚皮苷对牙周炎主要致病菌和大鼠实验性牙周炎的作用研究 [D]. 新疆医科大学, 2021.
- [5] 纪艳, 王璐, 游涛, 等. 柚皮苷纳米纤维膜载药量影响成骨细胞的增殖和分化 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17 (25):4577-4584.