

黄芩素调节 IKK/NF- κ B 通路对脂多糖诱导的牙髓干细胞增殖和凋亡的影响

侯晓铭¹, 葛学军^{1*}, 刘丽琛², 王 淑²

1. 山西医科大学口腔医学院(口腔医院) 口腔科, 山西 太原 031000

2. 长治市人民医院 口腔科, 山西 长治 046000

摘要: **目的** 探讨黄芩素调节核因子 κ B 抑制蛋白激酶 (IKK)/核转录因子- κ B (NF- κ B) 通路对脂多糖诱导的人牙髓干细胞增殖和凋亡的影响。**方法** 将人牙髓干细胞分为对照组、模型组、黄芩素 (2.5、5.0、10.0 μ g/mL) 组、黄芩素+pCMV-NC 组、黄芩素+pCMV-IKK2EE 组。检测人牙髓干细胞 450 nm 波长处的吸光度 (A_{450}) 值、EdU 阳性率、凋亡率; ELISA 检测人牙髓干细胞上清液白细胞介素 (IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 含量; qRT-PCR 检测人牙髓干细胞中增殖细胞核抗原 (PCNA)、细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、半胱天冬酶-3 (Caspase-3)、B 细胞淋巴瘤-2 蛋白 (Bcl-2) mRNA 表达; Western blotting 检测人牙髓干细胞中 IKK/NF- κ B 通路蛋白表达; 免疫荧光染色检测人牙髓干细胞中 NF- κ B p65 核转移。**结果** 与模型组比较, 黄芩素 (2.5、5.0、10.0 μ g/mL) 组人牙髓干细胞 A_{450} 值、EdU 阳性率、PCNA、CyclinD1、Bcl-2 mRNA 表达显著升高, 凋亡率、上清液 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 含量、Bax、Caspase-3 mRNA 表达、p-IKK2/IKK2、p-I κ B α /核因子 κ B 抑制蛋白 α (I κ B α)、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达、NF- κ B p65 核转移阳性率显著降低 ($P < 0.05$); pCMV-IKK2EE 逆转了黄芩素 10.0 μ g/mL 组对脂多糖诱导的人牙髓干细胞增殖抑制、凋亡促进及炎症反应的改善作用。**结论** 黄芩素能够通过抑制 IKK/NF- κ B 信号通路, 减轻脂多糖诱导的人牙髓干细胞炎症反应, 恢复细胞增殖活力并抑制细胞凋亡。

关键词: 黄芩素; 脂多糖; 牙髓干细胞; 增殖; 炎症; 凋亡; 蛋白激酶; 核转录因子- κ B; 增殖细胞核抗原; 细胞周期蛋白 D1; Bcl-2 相关 X 蛋白; 半胱天冬酶-3; B 细胞淋巴瘤-2 蛋白

中图分类号: R287.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2026)08-2203-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.08.004

Effects of baicalein on lipopolysaccharide-induced proliferation and apoptosis of dental pulp stem cells by regulating IKK/NF- κ B pathway

HOU Xiaoming¹, GE Xuejun¹, LIU Lichen², WANG Shu²

1. Department of Stomatology, School of Stomatology and Stomatological Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 031000, China

2. Department of Stomatology, Changzhi People's Hospital, Changzhi 046000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of baicalein on lipopolysaccharide induced proliferation and apoptosis of hDPSCs by regulating IKK/NF- κ B pathway. **Methods** Human dental pulp stem cells (hDPSCs) were divided into control group, model group, baicalein (2.5, 5.0, 10.0 μ g/mL) group, baicalein + pCMV-NC group, and baicalein + pCMV-IKK2EE group. The A_{450} value, EdU positive rate, and apoptosis rate of hDPSCs were measured. Content of IL-6, IL-8, TNF- α , and IL-1 β in the supernatant of hDPSCs cells were detected by ELISA. The mRNA expressions of PCNA, CyclinD1, Bax, Caspase 3, and Bcl-2 in hDPSCs were detected by qRT-PCR. The protein expression of the IKK/NF- κ B pathway in hDPSCs cells was detected by Western blotting. The nuclear translocation of NF- κ B p65 in hDPSCs cells was detected by immunofluorescence staining. **Results** Compared with the model group, baicalein (2.5, 5.0, 10.0 μ g/mL) group were increased A_{450} value, EdU positive rate, and mRNA expressions of PCNA, CyclinD1, and Bcl-2, while the apoptosis rate, supernatant levels of IL-6, IL-8, TNF- α , and IL-1 β , mRNA expressions of Bax and Caspase 3, protein expressions of p-IKK2/IKK2, p-I κ B α /I κ B α , p-NF- κ B p65/NF- κ B p65, and the positive rate of NF- κ B p65 nuclear translocation were decreased ($P < 0.05$). pCMV-IKK2EE reversed the ameliorative effects of baicalein 10.0 μ g/mL group on lipopolysaccharide-

收稿日期: 2026-05-29

基金项目: 山西省回国留学人员科研资助项目 (2022-999)

作者简介: 侯晓铭, 女, 主治医师, 研究方向为口腔内科。E-mail: fyhrdp@163.com

*通信作者: 葛学军, 男, 主任医师, 博士, 研究方向为口腔内科。E-mail: Gx159355163.com

induced proliferation inhibition, apoptosis promotion, and inflammatory response in hDPSCs cells. **Conclusion** Baicalein alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory response, restores cell proliferation activity, and inhibits cell apoptosis in hDPSCs cells by suppressing the IKK/NF- κ B signaling pathway.

Key words: baicalein; lipopolysaccharide; dental pulp stem cells; proliferation; inflammation; apoptosis; IKK; NF- κ B; PCNA; CyclinD1; Bax; Caspase 3; Bcl-2

牙髓炎是口腔科常见的炎症性疾病, 主要由细菌感染引发, 其中革兰阴性菌产生的脂多糖是关键致病因子。脂多糖可破坏牙髓组织稳态, 导致牙髓坏死, 严重影响患者牙齿功能与生活质量^[1-2]。若未及时干预, 多数病例将进展为不可逆性炎症或牙髓坏死, 进而需要更复杂、费用更高的治疗手段^[3]。牙髓干细胞是一种组织特异性细胞, 在适当信号刺激下能继续分化为其他细胞, 如成牙本质细胞样细胞、成骨细胞等, 以修复牙体和牙周组织的损伤^[4]。脂多糖诱导的炎症微环境会显著抑制牙髓干细胞细胞增殖并促进其凋亡, 最终导致牙髓组织修复能力下降^[5]。因此, 如何抑制炎症微环境下牙髓干细胞细胞的凋亡、促进其增殖, 已成为牙髓炎治疗和牙髓再生的关键科学问题。核因子- κ B 抑制蛋白激酶 (IKK) /核转录因子 κ B (NF- κ B) 通路是调控炎症反应与细胞命运的核心信号通路, 在脂多糖诱导的细胞损伤中扮演关键角色。已有研究报道, 抑制 IKK/NF- κ B 通路可阻止脂多糖诱导的牙髓细胞凋亡和炎症反应^[6]。因此, 靶向调控 IKK/NF- κ B 通路以改善脂多糖诱导的牙髓干细胞功能损伤, 成为牙髓炎症治疗与再生的重要切入点。黄芩素是中药黄芩的主要活性成分之一, 属于黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等多种药理活性^[7-8]。已有研究报道, 黄芩素可促进人牙髓细胞血管生成及成牙本质分化^[9]。不仅如此, 黄芩素还能显著提高牙髓干细胞的碱性磷酸酶活性和矿化基质沉积, 即促进其向成牙本质细胞分化^[10]。基于此, 本研究以脂多糖诱导的人牙髓干细胞为细胞模型, 探讨黄芩素对人牙髓干细胞增殖和凋亡的影响, 并聚焦 IKK/NF- κ B 通路的调控作用, 明确黄芩素保护人牙髓干细胞的分子机制, 以期为临床牙髓炎治疗及牙髓再生策略的优化提供新的实验依据与理论支撑。

1 材料与方法

1.1 细胞

人牙髓干细胞购自武汉赛奥斯生物科技有限公司。

1.2 主要试剂

脂多糖 (美国 Sigma 公司, 批号 21060583);

黄芩素 (成都曼斯特生物科技有限公司, 批号 25060142); IKK2 组成型激活质粒 (pCMV-IKK2EE) 及空质粒 (pCMV-NC) (安诺伦生物科技有限公司); CCK-8 试剂盒 (翌圣生物科技股份有限公司, 批号 22106058); EdU 染色试剂盒 (碧云天生物技术公司, 批号 20240105); 细胞凋亡检测试剂盒 (美国 BD 公司, 批号 25096200); 白细胞介素 (IL) -6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β ELISA 试剂盒 (武汉菲恩生物科技有限公司, 批号 24010509、24116205、23060951); TRIzol 试剂 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司, 批号 23061495); Evo M-MLV 反转录试剂盒、Green Pro Taq HS 预混型 qPCR 试剂盒 (湖南艾科瑞生物公司, 批号 22060154); 兔源一抗 p-IKK2、IKK2、p-I κ B α 、核因子 κ B 抑制蛋白 α (I κ B α)、p-NF- κ B p65、NF- κ B p65、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 及二抗 (英国 Abcam 公司, 批号 24610521、23290501、21060595、22095105、23061495、24051605、25090416、23010593)。BZ-X800 倒置荧光显微镜 [基恩士 (中国) 有限公司]; OI 1000 全自动凝胶成像系统 (购自广州光仪生物科技有限公司)。

1.3 细胞分组及处理

将人牙髓干细胞分为对照组、模型组、黄芩素 (2.5、5.0、10.0 μ g/mL) 组、10 μ g/mL 黄芩素 + pCMV-NC 组、黄芩素 + pCMV-IKK2EE 组。黄芩素储存浓度 10 mmol/L, 采用 DMSO 溶解, -20 $^{\circ}$ C 避光分装保存。对照组常规培养, 不作任何处理; 模型组给予 2 μ g/mL 脂多糖干预 48 h^[11]; 黄芩素 (2.5、5.0、10.0 μ g/mL) 组分别用 2.5、5.0、10.0 μ g/mL 黄芩素联合 2 μ g/mL 脂多糖共同干预 48 h^[12]; 黄芩素 + pCMV-NC 组先转染 pCMV-NC 48 h, 再以 10 μ g/mL 黄芩素联合 2 μ g/mL 脂多糖共同干预 48 h; 黄芩素 + pCMV-IKK2EE 组先转染 pCMV-IKK2EE 48 h, 再以 10 μ g/mL 黄芩素联合 2 μ g/mL 脂多糖共同干预 48 h^[6]。质粒储存浓度 1 μ g/ μ L, 无菌 TE 缓冲液溶解, -20 $^{\circ}$ C 保存。采用 Lipofectamine[®] 2000 进行质粒转染, 转染条件为: 质粒用量 2.5 μ g/孔, Lipofectamine[®] 2000 用量按 1:1 比例配制 DNA 与

Lipofectamine 的转染复合物。转染复合物与细胞共孵育 6 h 后更换为完全培养基,继续培养至转染后 48 h 进行后续处理。为评估转染效率,以携带增强型绿色荧光蛋白(EGFP)的对照质粒(pCMV-EGFP)平行转染人牙髓干细胞。转染 48 h 后,荧光显微镜下观察 EGFP 阳性细胞比例,同时以流式细胞术定量检测转染效率。经条件优化,人牙髓干细胞的转染效率可达 $(19.23 \pm 3.19)\%$ 。各组处理结束后,收集样本进行后续实验。

1.4 CCK-8 检测人牙髓干细胞增殖

将人牙髓干细胞接种于 96 孔板中,按照 1.3 项下分组方法,每孔加入 10 μ L CCK-8 试剂,于 37 $^{\circ}$ C 避光孵育 2 h,最后使用酶标仪测定 450 nm 波长处的吸光度(A)值。

1.5 EdU 染色检测人牙髓干细胞 EdU 阳性率

将各组人牙髓干细胞接种于 24 孔板中,每孔加入 10 μ mol/L EdU 工作液,于 37 $^{\circ}$ C 避光孵育 2 h。弃去培养液,用 4%多聚甲醛室温固定 30 min,随后以 0.5% Triton X-100 通透 10 min。每孔加入 Apollo 染色反应液,室温避光孵育 30 min,再用 DAPI 染色避光孵育 10 min 以标记细胞核。最后于荧光显微镜下观察并拍照,并计算 EdU 阳性率。

EdU 阳性率=EdU 阳性细胞数/DAPI 阳性细胞数

1.6 流式细胞术检测人牙髓干细胞凋亡率

收集各组处理后的人牙髓干细胞,将细胞接种 6 孔板,用预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 2 次,再用 PBS 重悬细胞并调整密度至 1×10^6 个/mL。取 1 mL 细胞悬液,加入含有 5 μ L Annexin V-FITC 和 5 μ L PI 的染色缓冲液,轻轻混匀后室温避光孵育 15 min。孵育结束后,于 1 h 内使用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.7 ELISA 检测人牙髓干细胞上清液 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 水平

收集 6 孔板内各组人牙髓干细胞,加入含蛋白酶抑制剂的 PBS 洗涤,采用超声破碎法裂解细胞。离心后收集上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书操作,定量检测上清液中 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 含量。

1.8 qRT-PCR 检测人牙髓干细胞中增殖细胞核抗原(PCNA)、细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、剪切的半胱天冬酶-3(Caspase-3)、B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(Bcl-2) mRNA 表达

将细胞以 4×10^5 个细胞/孔接种于 6 孔板中,

采用 TRIzol 试剂提取各组人牙髓干细胞中的总 RNA,并使用 Evo M-MLV 反转录试剂盒将其反转录为 cDNA。引物序列由生工生物工程股份有限公司合成。参照试剂盒说明书,使用 SYBR Green Pro Taq HS 预混型 qPCR 试剂盒对 cDNA 进行扩增。反应条件:95 $^{\circ}$ C、10 min,94 $^{\circ}$ C、10 s,58 $^{\circ}$ C、25 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,进行 40 次循环。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因的相对表达量。本研究中所用引物序列如下: GAPDH 正向 5'-AGGTTGTCTCCTGCGACTTCA-3',反向 5'-TGGTCCAGGGTTTCTTACTCC-3'; PCNA 正向 5'-GGCCGAAGATAACGCGGATAC-3',反向 5'-GGCATATACGTGCAAATTCACCA-3'; CyclinD1 正向 5'-ACAAACAGATCATCCGCAAACAC-3',反向 5'-TGT TGGGCTCCTCAGGTTC-3'; Bax 正向 5'-GAGACCCTGAGCTGACCTTG-3',反向 5'-GAAGTTGCCATCAGCAAACAT-3'; Caspase 3 正向 5'-GGAAGCGAATCAATGGACTCTGG-3',反向 5'-GCATCGACATCTGTACCAGACC-3'; Bcl-2 正向 5'-GGGGAGGAT TGTGGCCTTCCA-3',反向 5'-GGGCGATGTTGTC CACC-3'。

1.9 Western blotting 检测人牙髓干细胞中 IKK/NF- κ B 通路蛋白表达

收集各组细胞接种于 6 孔板,在冰上使用 RIPA 裂解液进行裂解,采用 BCA 蛋白定量试剂盒进行蛋白定量。取等量总蛋白样品,经 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后,转印至 0.22 μ m 聚偏二氟乙烯(PVDF)膜。使用封闭液室温封闭膜 1 h,随后加入一抗于 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,所用一抗包括: p-IKK2 (1:500)、IKK2 (1:500)、p-I κ B α (1:1000)、I κ B α (1:1000)、p-NF- κ B p65 (1:1000)、NF- κ B p65 (1:1000)、GAPDH (1:1000)。经 TBST 洗涤后,将膜与山羊抗兔二抗室温孵育 1 h。采用 Odyssey LI-COR 成像系统对蛋白信号进行显影与定量分析。

1.10 免疫荧光染色检测人牙髓干细胞中 NF- κ B p65 核转移

将各组人牙髓干细胞接种于含盖玻片的 24 孔板中,按分组处理后,用 4%多聚甲醛固定,0.2% Triton X-100 通透,5% BSA 封闭,随后加入兔抗人 NF- κ B p65 一抗(1:500)4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,次日加入二抗(1:600)避光孵育 1 h,DAPI 染核,封片后于共聚焦显微镜下观察。使用 Image J 软件计算

NF- κ B p65 核转移阳性细胞率。

核转移阳性细胞率=核内 NF- κ B p65 荧光阳性细胞数/总 DAPI 阳性细胞数

1.11 统计学方法

采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计学分析。所有实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK- q 检验。

2 结果

2.1 黄芩素对脂多糖诱导的人牙髓干细胞增殖的影响

与模型组比较, 黄芩素 (2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$)

组人牙髓干细胞 A_{450} 值、EdU 阳性率均显著升高 ($P < 0.05$); 与黄芩素 10 $\mu\text{g/mL}$ 组、黄芩素组 + pCMV-NC 组比较, 黄芩素组 + pCMV-IKK2EE 组人牙髓干细胞 A_{450} 值、EdU 阳性率显著降低 ($P < 0.05$), 见图 1、表 1。

2.2 黄芩素对脂多糖诱导的人牙髓干细胞凋亡的影响

与模型组比较, 黄芩素 (2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$) 组人牙髓干细胞凋亡率显著降低 ($P < 0.05$); 与黄芩素 10 $\mu\text{g/mL}$ 组、黄芩素 + pCMV-NC 组比较, 黄芩素组 + pCMV-IKK2EE 组人牙髓干细胞凋亡率显

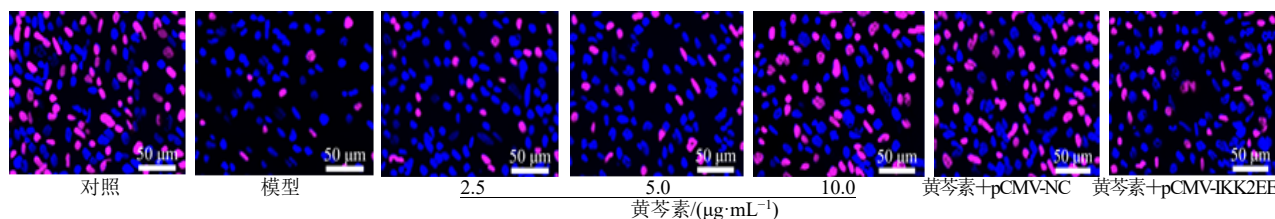


图 1 EdU 染色检测人牙髓干细胞增殖 (×200)

Fig. 1 EdU staining for detecting the proliferation of hDPSCs (×200)

表 1 各组人牙髓干细胞 A_{450} 值、EdU 阳性率比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 1 Comparison of A_{450} values and EdU positive rates of each group of hDPSCs ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	浓度/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	A_{450} 值	EdU 阳性率/%
对照	—	1.05 ± 0.14	58.68 ± 3.76
模型	—	$0.38 \pm 0.05^*$	$16.65 \pm 1.07^*$
黄芩素	2.5	$0.52 \pm 0.06^\#$	$21.93 \pm 1.39^\#$
	5.0	$0.69 \pm 0.08^{\#\&}$	$27.44 \pm 1.72^{\#\&}$
	10.0	$0.97 \pm 0.11^{\#\&@}$	$50.62 \pm 2.88^{\#\&@}$
黄芩素 + pCMV-NC	10.0	0.99 ± 0.10	$50.75 \pm 2.96^*$
黄芩素 + pCMV-IKK2EE	10.0	$0.73 \pm 0.09^{\Delta\Delta}$	$31.76 \pm 1.83^{\Delta\Delta}$

与对照组比较: $^*P < 0.05$; 与模型组比较: $^\#P < 0.05$; 与黄芩素 2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: $^\&P < 0.05$; 与黄芩素 5.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: $^@P < 0.05$; 与黄芩素 10.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: $^\Delta P < 0.05$; 与黄芩素 + pCMV-NC 组比较: $^\Delta P < 0.05$ 。

$^*P < 0.05$ vs control group; $^\#P < 0.05$ vs model group; $^\&P < 0.05$ vs baicalcin 2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; $^@P < 0.05$ vs baicalcin 5.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; $^\Delta P < 0.05$ vs baicalcin 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; $^\Delta P < 0.05$ vs baicalcin + pCMV-NC $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group.

著升高 ($P < 0.05$), 见图 2、表 2。

2.3 黄芩素对脂多糖诱导的人牙髓干细胞上清液 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 水平的影响

与模型组比较, 黄芩素 (2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$) 组人牙髓干细胞上清液 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 水平显著降低 ($P < 0.05$); 与黄芩素 10 $\mu\text{g/mL}$ 组、黄芩素 + pCMV-NC 组比较, 黄芩素组 + pCMV-IKK2EE 组人牙髓干细胞上清液 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 水平显著升高 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 黄芩素对脂多糖诱导的人牙髓干细胞中 PCNA、CyclinD1、Bax、Caspase-3、Bcl-2 mRNA 表达的影响

与模型组比较, 黄芩素 (2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$) 组人牙髓干细胞 PCNA、CyclinD1、Bcl-2 mRNA 显著升高, Bax、Caspase-3 mRNA 显著降低 ($P < 0.05$); 与黄芩素 10 $\mu\text{g/mL}$ 组、黄芩素 + pCMV-NC 组比较, 黄芩素 + pCMV-IKK2EE 组人牙髓干细胞中 PCNA、CyclinD1、Bcl-2 mRNA 的表达显著均降低,

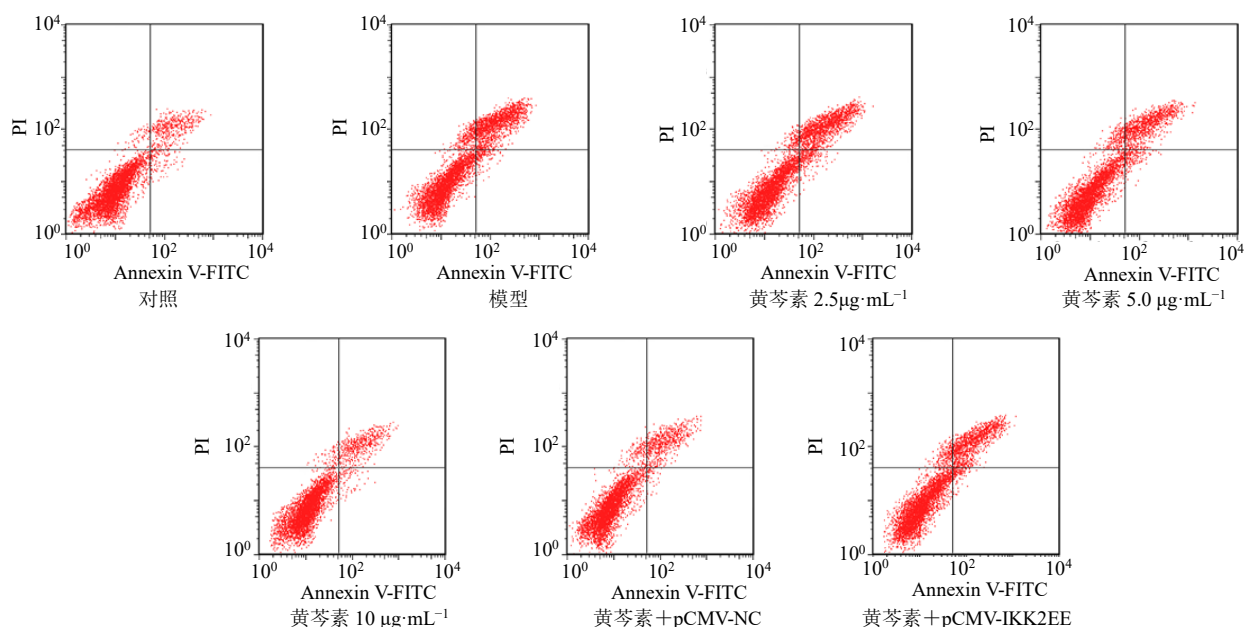


图 2 流式细胞术检测人牙髓干细胞凋亡情况

Fig. 2 Flow cytometry was used to detect the apoptosis of hDPSCs

表 2 各组人牙髓干细胞凋亡率比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)Table 2 Comparison of apoptosis rates of hDPSCs in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	浓度/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	凋亡率/%
对照	—	8.67 ± 0.52
模型	—	$43.67 \pm 2.71^*$
黄芩素	2.5	$37.91 \pm 2.34^\#$
	5.0	$29.88 \pm 1.75^\# \&$
	10.0	$14.69 \pm 0.89^\# \& @$
黄芩素+pCMV-NC	10.0	$15.01 \pm 0.92^*$
黄芩素+pCMV-IKK2EE	10.0	$27.78 \pm 1.55^\Delta \blacktriangle$

与对照组比较: $^*P < 0.05$; 与模型组比较: $^\#P < 0.05$; 与黄芩素 $2.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: $^\&P < 0.05$; 与黄芩素 $5.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: $^@P < 0.05$; 与黄芩素 $10.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: $^\Delta P < 0.05$; 与黄芩素+pCMV-NC 组比较: $^\blacktriangle P < 0.05$ 。

$^*P < 0.05$ vs control group; $^\#P < 0.05$ vs model group; $^\&P < 0.05$ vs baicalein $2.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; $^@P < 0.05$ vs baicalein $5.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; $^\Delta P < 0.05$ vs baicalein $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; $^\blacktriangle P < 0.05$ vs baicalein + pCMV-NC $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group.

Bax、Caspase-3 mRNA 表达显著升高 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 黄芩素对脂多糖诱导的人牙髓干细胞中 IKK/NF- κ B 通路蛋白表达的影响

与模型组比较, 黄芩素 (2.5 、 5.0 、 $10.0 \mu\text{mol/L}$) 组人牙髓干细胞中 p-IKK2/IKK2、p-I κ B α /I κ B α 、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$); 与黄芩素 $10 \mu\text{g/mL}$ 组、黄芩素+pCMV-NC

组比较, 黄芩素+pCMV-IKK2EE 组人牙髓干细胞中 p-IKK2/IKK2、p-I κ B α /I κ B α 、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$), 见图 3、表 5。

2.6 黄芩素对脂多糖诱导的人牙髓干细胞中 NF- κ B p65 核转移的影响

与模型组比较, 黄芩素 (2.5 、 5.0 、 $10.0 \mu\text{mol/L}$) 组人牙髓干细胞中 NF- κ B p65 核转移阳性率显著降低 ($P < 0.05$); 与黄芩素 $10 \mu\text{g/mL}$ 组、黄芩素+pCMV-NC 组比较, 黄芩素组+pCMV-IKK2EE 组人牙髓干细胞中 NF- κ B p65 核转移阳性率显著升高 ($P < 0.05$), 见图 4、表 6。

3 讨论

人牙髓干细胞的增殖活性与凋亡状态是维持牙髓组织修复能力的核心, 其功能异常将直接导致牙髓再生治疗失败^[13]。本研究结果显示, 脂多糖处理后人牙髓干细胞的 A_{450} 值和 EdU 阳性率显著降低, 凋亡率明显升高, 表明脂多糖可显著抑制人牙髓干细胞增殖并促进其凋亡。PCNA 和 CyclinD1 是调控细胞周期与增殖的关键蛋白, 其表达水平直接反映细胞增殖活性^[14]; Bcl-2、Bax、Caspase-3 是凋亡相关的核心分子, 其中 Bcl-2 为抗凋亡蛋白, Bax 和 Caspase-3 为促凋亡蛋白^[15]。本研究发现, 脂多糖处理可显著下调人牙髓干细胞中 PCNA、CyclinD1、Bcl-2 mRNA 表达, 同时上调 Bax、Caspase-3 mRNA 表达, 进一步证实脂多糖可通过

表 3 各组人牙髓干细胞上清液 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 3 Comparison of the levels of IL-6, IL-8, TNF- α and IL-1 β in the supernatants of each group of hDPSCs ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	浓度/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-6/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-8/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TNF- α /($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-1 β /($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	—	65.67 $\pm$ 4.51	78.66 $\pm$ 4.67	16.63 $\pm$ 0.92	2.67 $\pm$ 0.27
模型	—	301.68 $\pm$ 18.78**	263.67 $\pm$ 17.73**	135.67 $\pm$ 8.23**	23.73 $\pm$ 1.51*
黄芩素	2.5	251.93 $\pm$ 14.36 [#]	211.94 $\pm$ 12.37 [#]	104.95 $\pm$ 7.38 [#]	19.89 $\pm$ 1.04 [#]
	5.0	186.88 $\pm$ 10.73 ^{#&}	160.83 $\pm$ 8.75 ^{#&}	72.89 $\pm$ 5.76 ^{#&}	14.83 $\pm$ 0.92 ^{#&}
	10.0	97.63 $\pm$ 5.29 ^{#&@}	99.88 $\pm$ 5.46 ^{#&@}	31.65 $\pm$ 2.21 ^{#&@}	4.68 $\pm$ 0.53 ^{#&@}
黄芩素+pCMV-NC	10.0	98.08 $\pm$ 6.14*	100.09 $\pm$ 6.23*	32.09 $\pm$ 2.37*	4.81 $\pm$ 0.34
黄芩素+pCMV-IKK2EE	10.0	173.79 $\pm$ 10.88 ^{Δ▲}	157.76 $\pm$ 9.83 ^{Δ▲}	75.78 $\pm$ 4.83 ^{Δ▲}	11.76 $\pm$ 0.81 ^{*Δ▲}

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与黄芩素 2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: [&] $P < 0.05$; 与黄芩素 5.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: [@] $P < 0.05$; 与黄芩素 10.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: ^Δ $P < 0.05$; 与黄芩素+pCMV-NC 组比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs baicalein 2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; [@] $P < 0.05$ vs baicalein 5.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group;

^Δ $P < 0.05$ vs baicalein 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; [▲] $P < 0.05$ vs baicalein + pCMV-NC $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group.

表 4 各组人牙髓干细胞中 PCNA、CyclinD1、Bax、Caspase-3、Bcl-2 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 4 Comparison of mRNA expressions of PCNA, CyclinD1, Bax, Caspase-3, and Bcl-2 in each group of hDPSCs ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	浓度/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	mRNA 相对表达量				
		PCNA	CyclinD1	Bax	Caspase-3	Bcl-2
对照	—	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00
模型	—	0.29 $\pm$ 0.04*	0.32 $\pm$ 0.03**	2.89 $\pm$ 0.19**	3.16 $\pm$ 0.22**	0.37 $\pm$ 0.04**
黄芩素	2.5	0.43 $\pm$ 0.06 [#]	0.44 $\pm$ 0.05 [#]	2.43 $\pm$ 0.16 [#]	2.71 $\pm$ 0.18 [#]	0.48 $\pm$ 0.06 [#]
	5.0	0.67 $\pm$ 0.07 ^{#&}	0.59 $\pm$ 0.05 ^{#&}	2.05 $\pm$ 0.14 ^{#&}	2.25 $\pm$ 0.16 ^{#&}	0.69 $\pm$ 0.07 ^{#&}
	10.0	0.89 $\pm$ 0.09 ^{#&@}	0.87 $\pm$ 0.08 ^{#&@}	1.43 $\pm$ 0.15 ^{#&@}	1.61 $\pm$ 0.14 ^{#&@}	0.91 $\pm$ 0.09 ^{#&@}
黄芩素+pCMV-NC	10.0	0.91 $\pm$ 0.10*	0.90 $\pm$ 0.09*	1.46 $\pm$ 0.17*	1.63 $\pm$ 0.15*	0.93 $\pm$ 0.10*
黄芩素+pCMV-IKK2EE	10.0	0.66 $\pm$ 0.08 ^{Δ▲}	0.61 $\pm$ 0.07 ^{Δ▲}	1.95 $\pm$ 0.18 ^{Δ▲}	2.14 $\pm$ 0.16 ^{Δ▲}	0.71 $\pm$ 0.07 ^{Δ▲}

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与黄芩素 2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: [&] $P < 0.05$; 与黄芩素 5.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: [@] $P < 0.05$; 与黄芩素 10.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: ^Δ $P < 0.05$; 与黄芩素+pCMV-NC 组比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs baicalein 2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; [@] $P < 0.05$ vs baicalein 5.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group;

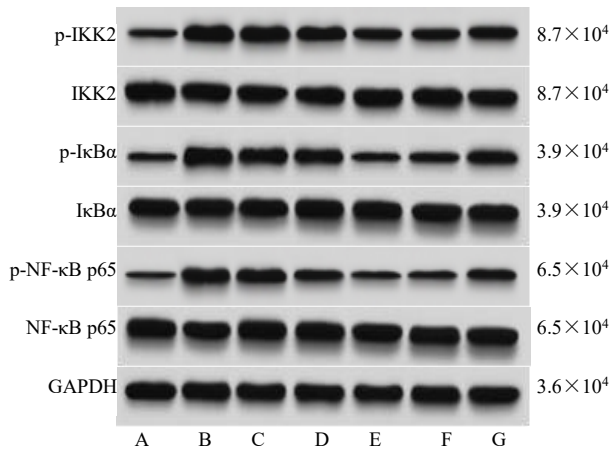
^Δ $P < 0.05$ vs baicalein 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; [▲] $P < 0.05$ vs baicalein + pCMV-NC $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group.

调控增殖相关基因和凋亡相关基因的表达,诱导人牙髓干细胞增殖与凋亡异常。此外,脂多糖诱导的炎症反应是损伤人牙髓干细胞功能的重要原因,促炎因子 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 的过量释放会进一步加剧牙髓组织损伤和细胞功能异常^[16]。本研究结果发现,模型组人牙髓干细胞上清液中上述 4 种促炎因子水平显著升高,表明脂多糖可诱导人牙髓干细胞发生炎症反应。以上结果提示,抑制脂多糖诱导的人牙髓干细胞炎症及凋亡并促进其增殖,可能成为治疗牙髓炎的有效策略之一。

黄芩素是黄芩的核心活性成分,具有显著的抗炎、抗氧化及细胞保护作用^[17-18]。已有研究报道,黄芩素可抑制牙周炎微环境中巨噬细胞的体外炎

症反应^[19]。本研究中,给予不同浓度黄芩素干预后,人牙髓干细胞的增殖能力显著增强,凋亡率明显下降,炎症反应被抑制,提示黄芩素可有效逆转脂多糖诱导的人牙髓干细胞功能损伤,发挥细胞保护作用。本研究结果进一步拓展了黄芩素在口腔领域的应用场景,为其用于牙髓炎的抗炎治疗提供了实验支撑。

IKK/NF- κ B 信号通路是炎症反应的核心调控枢纽。IKK 复合体中的 IKK2 是磷酸化 I κ B α 的关键催化亚基,其激活后可导致 I κ B α 降解,释放 NF- κ B p65 亚基并发生核转移,进而启动下游炎症因子的转录^[20]。据报道,抑制 IKK/NF- κ B 信号通路可促进咬合创伤性牙周炎小鼠的骨再生^[21]。本研究中,脂



A-对照, B-模型, C-黄芩素 2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, D-黄芩素 5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, E-黄芩素 10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, F-黄芩素+pCMV-NC, G-黄芩素+pCMV-IKK2EE。
A-control, B-model, C-baicalein 2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, D-baicalein 5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, E-baicalein 10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, F-baicalein + pCMV-NC, G-baicalein + pCMV-IKK2EE.

图 3 各组人牙髓干细胞中 p-IKK2/IKK2、p-IκBα/IκBα、p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达
Fig. 3 Expression levels of p-IKK2/IKK2, p-IκBα/IκBα, and p-NF-κB p65/NF-κB p65 proteins in each group of hDPSCs

表 5 各组人牙髓干细胞中 p-IKK2/IKK2、p-IκBα/IκBα、p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)
Table 5 Comparison of protein expressions of p-IKK2/IKK2, p-IκBα/IκBα, and p-NF-κB p65/NF-κB p65 in each group of hDPSCs ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	蛋白表达量		
		p-IKK2/IKK2	p-IκBα/IκBα	p-NF-κB p65/NF-κB p65
对照	—	0.31±0.04	0.22±0.03	0.12±0.02
模型	—	0.88±0.09*	0.81±0.09**	0.75±0.08**
黄芩素	2.5	0.75±0.08 [#]	0.72±0.08 [#]	0.64±0.06 [#]
	5.0	0.61±0.07 ^{#&}	0.56±0.06 ^{#&}	0.41±0.05 ^{#&}
	10.0	0.41±0.05 ^{#&@}	0.33±0.05 ^{#&@}	0.27±0.04 ^{#&@}
黄芩素+pCMV-NC	10.0	0.43±0.05*	0.35±0.05*	0.29±0.04*
黄芩素+pCMV-IKK2EE	10.0	0.58±0.07 ^{Δ▲}	0.51±0.06 ^{Δ▲}	0.39±0.05 ^{Δ▲}

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$; 与黄芩素 2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组比较: [&] $P<0.05$; 与黄芩素 5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组比较: [@] $P<0.05$; 与黄芩素 10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组比较: ^Δ $P<0.05$; 与黄芩素+pCMV-NC 组比较: [▲] $P<0.05$ 。
* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group; [&] $P<0.05$ vs baicalein 2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ group; [@] $P<0.05$ vs baicalein 5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ group; ^Δ $P<0.05$ vs baicalein 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ group; [▲] $P<0.05$ vs baicalein + pCMV-NC $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ group.

平仍然显著低于模型组,甚至低于黄芩素 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组,推测黄芩素作为多靶点黄酮类化合物,其抗炎效应可能同时作用于 IKK2 上游的 TAK1 等信号分子, pCMV-IKK2EE 作为下游组成型激活突变体仅能部分绕过该抑制效应,并且 NF-κB 通路固有的负反馈调节可能影响终点磷酸化水平的检测。因此 pCMV-IKK2EE 在功能层面(增殖、凋亡)部分挽救了黄芩素的保护效应,但在蛋白磷酸化层面未实

多糖处理后人牙髓干细胞中 p-IKK2/IKK2、p-IκBα/IκBα、p-NF-κB p65/NF-κB p65 的蛋白表达显著升高, NF-κB p65 核转移阳性率明显增加,表明脂多糖可显著激活 IKK/NF-κB 通路。而黄芩素干预可剂量相关性地降低上述磷酸化蛋白的表达,抑制 NF-κB p65 核转移,提示黄芩素可能通过抑制 IKK/NF-κB 通路的活化发挥对人牙髓干细胞的保护作用。 pCMV-IKK2EE 质粒编码的 IKK2 蛋白在第 177 和 181 位丝氨酸发生谷氨酸替代突变(S177E/S181E),该突变可模拟 IKK2 的组成型磷酸化状态,使其不依赖上游激酶而持续激活。为进一步验证 IKK/NF-κB 通路在黄芩素保护人牙髓干细胞中的介导作用,本研究通过转染 pCMV-IKK2EE 质粒(IKK2 激活质粒)构建了 IKK 通路持续激活模型。结果显示,转染 pCMV-IKK2EE 后,黄芩素对脂多糖诱导的人牙髓干细胞增殖抑制、凋亡促进及炎症反应的改善作用均被显著逆转,明确证实黄芩素对人牙髓干细胞的保护作用是通过抑制 IKK/NF-κB 通路活化实现的。但黄芩素组+pCMV-IKK2EE 组的 p-IKK2/IKK2、p-IκBα/IκBα、p-NF-κB p65 蛋白表达水

现完全逆转。后续将基于本研究结果进一步验证黄芩素的作用通路及机制。
综上所述,黄芩素能够通过抑制 IKK/NF-κB 信号通路,减轻脂多糖诱导的人牙髓干细胞炎症反应,恢复细胞增殖活力并抑制细胞凋亡。本研究为阐明黄芩素保护炎症微环境下牙髓干细胞的分子机制提供了实验依据,并为牙髓炎的牙髓再生策略的优化提供了新的理论支撑和潜在药物靶点。

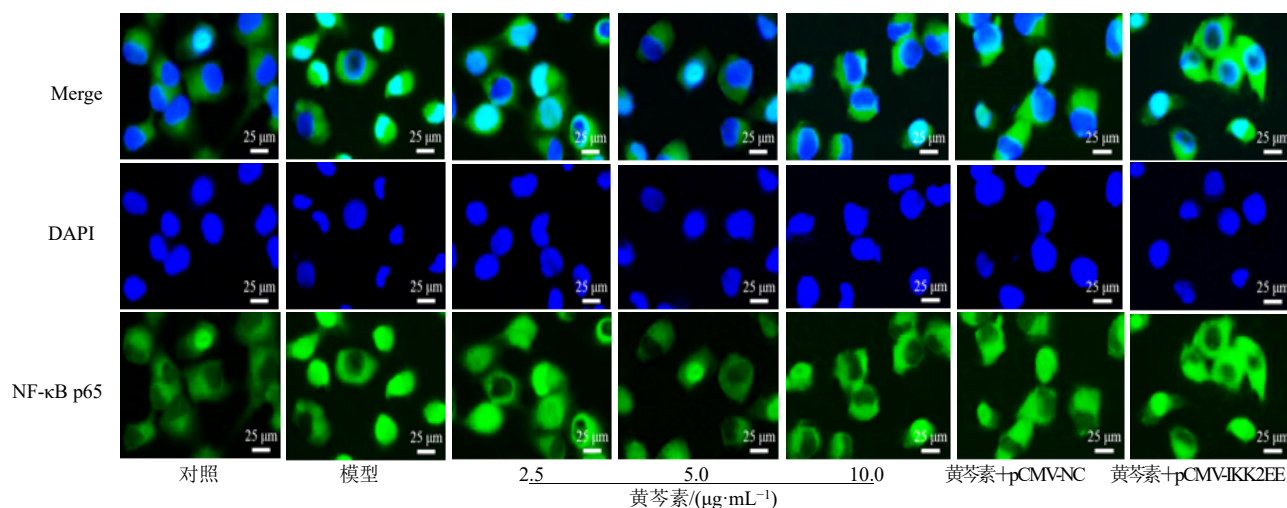


图 4 免疫荧光染色检测各组人牙髓干细胞中 NF-κB p65 核转移 (×400)

Fig. 4 Immunofluorescence staining was used to detect the nuclear translocation of NF-κB p65 in hDPSCs of each group (×400)

表 6 各组人牙髓干细胞中 NF-κB p65 核转移阳性率比较
($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 6 Comparison of the positive rate of nuclear translocation of NF-κB p65 in each group of hDPSCs
($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	浓度/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	NF-κB p65 核转移 阳性率/%
对照	—	10.38 ± 0.75
模型	—	72.81 ± 5.08**
黄芩素	2.5	58.63 ± 4.05 [#]
	5.0	41.67 ± 3.11 ^{#&}
	10.0	22.68 ± 1.57 ^{#&@}
黄芩素+pCMV-NC	10.0	23.75 ± 1.63*
黄芩素+pCMV-IKK2EE	10.0	38.89 ± 2.17 [▲]

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与黄芩素 2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: [&] $P < 0.05$; 与黄芩素 5.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: [@] $P < 0.05$; 与黄芩素 10.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组比较: [▲] $P < 0.05$; 与黄芩素+pCMV-NC 组比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs baicalein 2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; [@] $P < 0.05$ vs baicalein 5.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; [▲] $P < 0.05$ vs baicalein 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group; [▲] $P < 0.05$ vs baicalein + pCMV-NC $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ group.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Ballikaya E, Babadag S, San Keskin N O, *et al.* The effects of grape seed oligomeric proanthocyanidin and nisin on dental pulp stem cells [J]. *Acta Stomatol Croat*, 2024, 58(1): 2-17.

[2] Ding S Y, Shi Y. Long Noncoding RNA SATB1-AS1 suppresses inflammatory response and injury in dental

pulp stem cells through the miR-15a-5p/E2F3 Axis [J]. *Int Dent J*, 2026, 76(2): 109412.

[3] Ha H T, Kosmynina S, Verocq A, *et al.* Human atlas of tooth decay progression: Identification of cellular mechanisms driving the switch from dental pulp repair toward Irreversible pulpitis [J]. *Adv Sci*, 2026, 13(8): e10096.

[4] 谢惠兰, 方芳, 林毅. Chir99021 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制大鼠牙髓干细胞成骨诱导分化的机制 [J]. *解剖学报*, 2024, 55(1): 67-72.

[5] Ni Z H, Cai L H, Tsai I C, *et al.* NAT10 regulates LPS-induced inflammation via stabilization of N4-acetylated PTX3 mRNA in human dental pulp stem cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(9):4325.

[6] Ni C L, Wu G, Miao T T, *et al.* Wnt4 prevents apoptosis and inflammation of dental pulp cells induced by LPS by inhibiting the IKK/NF-κB pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 25(2): 75.

[7] Wei C Y, Shang J, Gao N, *et al.* Baicalein inhibits human neutrophil myeloperoxidase and protects mice from LPS-induced lung inflammation [J]. *Sci Rep*, 2026, 16(1): 14373.

[8] 伏蕾, 秦雪梅, 高丽. 基于趋化因子网络研究黄芩素延缓 D-半乳糖诱导 BV-2 细胞衰老作用及机制 [J]. *中草药*, 2024, 55(21): 7300-7312.

[9] Lee S I, Kim S Y, Park K R, *et al.* Baicalein promotes angiogenesis and odontoblastic differentiation via the BMP and Wnt pathways in human dental pulp cells [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(7): 1457-1472.

[10] Patil S, Pawar M, Kharat A, *et al.* Effect of baicalein on

- odontogenic differentiation of dental pulp stem cells: An *in vitro* study [J]. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2026, 19(1): 92-99.
- [11] 武万超, 韩宇环, 李丽洁. 丹参酮 II_A 调节 Fas/FasL 信号通路对脂多糖诱导的牙髓干细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(24): 3182-3187.
- [12] Patil S, Pawar M, Kharat A, *et al.* Effect of baicalein on odontogenic differentiation of dental pulp stem cells: An *in vitro* study [J]. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2026, 19(1): 92-99.
- [13] Liu M M, Jia W J, Bai L, *et al.* Dysregulation of lncRNA TFAP2A-AS1 is involved in the pathogenesis of pulpitis by the regulation of microRNA-32-5p [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(9): e1312.
- [14] Zheng J, Xiong X, Li K, *et al.* SPHK2 knockdown inhibits the proliferation and migration of fibroblast-like synoviocytes through the IL-17 signaling pathway in osteoarthritis [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 7221-7234.
- [15] Shen T, Yu Q, Zhang J, *et al.* Jiawei Qingxin Zishen Decoction mitigates granulosa cell apoptosis and enhances ovarian reserve through Netrin/UNC5B signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 355(Pt B): 120686.
- [16] Lan C H, Qian Y M, Wang Y M, *et al.* The protective role of curcumin in human dental pulp stem cells stimulated by lipopolysaccharide via inhibiting NF- κ B p65 phosphorylation to suppress NLRP3 inflammasome activation [J]. *Clin Oral Investig*, 2023, 27(6): 2875-2885.
- [17] Yao L B, Liu S Y, Huang W, *et al.* Molecular mechanisms and therapeutic potential of baicalein in acute pancreatitis: A comprehensive review [J]. *Biomolecules*, 2026, 16(1): 151.
- [18] Xia Y, Zhong X Y, Zhang C G. Baicalein alleviates cardiomyocyte hypoxia injury via ESR1-dependent modulation of BAX/BCL-XL balance [J]. *Phytochem Anal*, 2026, 37(4): 618-635.
- [19] 刘越. 基于网络药理学、分子对接及实验验证探究黄芩素治疗牙周炎的作用机制 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2024.
- [20] Ye X P, Li X P, Qiu J, *et al.* Alpha-ketoglutarate ameliorates age-related and surgery induced temporomandibular joint osteoarthritis via regulating IKK/NF- κ B signaling [J]. *Aging Cell*, 2024, 23(11): e14269.
- [21] Xu W Z, Lu Q, Qu M Y, *et al.* Wnt4 regulates bone metabolism through IKK-NF- κ B and ROCK signaling under occlusal traumatic periodontitis [J]. *J Periodontal Res*, 2022, 57(3): 461-469.

[责任编辑 高源]