

基于网络药理学与分子对接技术探讨甘草查尔酮 A 对慢性牙周炎的作用机制

郑 爽¹, 陈沐秀¹, 钱 永^{2*}

1. 海南医科大学 口腔医学院, 海南 海口 571199

2. 海南医科大学附属海南省肿瘤医院, 海南 海口 570000

摘要: **目的** 采用网络药理学与分子对接技术探讨甘草查尔酮 A 治疗慢性牙周炎的作用机制。**方法** 利用 TCMSP、PubChem、SwissTarget 平台筛选出甘草查尔酮 A 的潜在靶点, 并使用 Uniprot 数据库进行标准化处理。然后, 在 Genecards、OMIM、DrugBank 平台中提取与慢性牙周炎有关的靶基因, 通过 Venny 2.1.0 平台生成甘草查尔酮 A 与慢性牙周炎的共同靶点。STRING 数据库建立蛋白相互作用 (PPI) 网络, DAVID 数据库进行基因本体 (GO)、京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 分析, 构建“成分-靶点-信号通路”网络模型。采用分子对接技术对甘草查尔酮 A 与关键靶蛋白之间的相互作用进行验证。**结果** 筛选出甘草查尔酮 A 有 96 个潜在作用靶点, 其中与慢性牙周炎的交集靶点有 48 个, 涉及 104 条信号通路。分子对接结果显示, 甘草查尔酮 A 与核心靶蛋白基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 和表皮生长因子受体 (EGFR) 表现出显著的结合活性。**结论** 基于网络药理学与分子对接技术预测了甘草查尔酮 A 治疗慢性牙周炎的潜在药物靶点, 揭示了其可能的药物作用机制, 为后续研究提供一定的理论指导。

关键词: 甘草查尔酮 A; 慢性牙周炎; 网络药理学; 分子对接技术; 基质金属蛋白酶 9; 表皮生长因子受体

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)11-2754-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.11.008

Mechanism of licochalcone A on chronic periodontitis based on network pharmacology and molecular docking approaches

ZHENG Shuang¹, CHEN Muxiu¹, QIAN Yong²

1. School of Dentistry, Hainan Medical University, Haikou 571199, China

2. Hainan Cancer Hospital, Hainan Medical University, Haikou 570000, China

Abstract: **Objective** To investigate the mechanism of treating chronic periodontitis with licochalcone A using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** Targets of licochalcone A were identified using TCMSP, PubChem, and SwissTargetPrediction database, followed by standardization using UniProt database. Target genes associated with chronic periodontitis were retrieved from GeneCards, OMIM, DrugBank platform. Use the Venny 2.1.0 platform to obtain the common potential targets between licochalcone A and chronic periodontitis. PPI network was constructed via STRING database, while functional enrichment analysis (GO and KEGG) was performed using DAVID. To establish a comprehensive “component-target-pathway” network. Molecular docking simulations were conducted to validate the predicted interactions between licochalcone A and key target proteins. **Results** A total of 96 potential targets of licochalcone A were screened out, among which 48 were intersection targets with chronic periodontitis, involving 104 signaling pathways. The results of molecular docking showed that licochalcone A exhibited significant binding activity with core target proteins, MMP9 and EGFR. **Conclusion** Based on network pharmacology and molecular docking technology, the potential drug targets of licochalcone A in treatment of chronic periodontitis were predicted, revealing its possible drug mechanism of action and providing certain theoretical guidance for subsequent research.

Key words: licochalcone A; chronic periodontitis; network pharmacology; molecular docking; MMP9; EGFR

收稿日期: 2025-09-08

基金项目: 海南省自然科学基金高层次人才项目 (821RC723)

作者简介: 郑 爽, 女, 执业医师, 硕士。E-mail: zhengs1005@163.com

*通信作者: 钱 永, 教授。E-mail: yfykqky@163.com

慢性牙周炎是一种常见的发生于口腔牙周组织中的慢性炎症性疾病,临床表现包括牙龈出血、深牙周袋、牙根暴露、牙齿松动甚至脱落等症状,严重损害患者的咀嚼功能,影响患者的生活质量^[1]。现代研究表明,甘草的活性成分有三帖皂素、黄酮类化合物等,不仅具有显著的抗炎、抗菌、抗病毒作用,还展现出抗癌、抗氧化和抗寄生虫等多重功效,提示了甘草在慢性牙周炎的临床治疗中可能具有一定的潜在应用价值^[2-3]。甘草查尔酮 A 是从甘草根部中提取的一种天然黄酮类化合物,具有较为广泛的药理作用,在抗肿瘤、抗炎、抗菌和抗寄生虫方面尤为受到关注^[4]。基于以上背景,本研究运用网络药理学并结合分子对接技术,从多靶点、多通路的角度分析及预测甘草查尔酮 A 治疗慢性牙周炎的作用机制,以期对甘草查尔酮 A 应用于慢性牙周炎的临床治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 甘草查尔酮 A 潜在靶点的获取^[5]

利用 TCMSP、PubChem、SwissTargetPrediction 平台中进行甘草查尔酮 A 靶点蛋白的预测。使用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/uploadlists>) 对这些靶点的蛋白信息进行校正,确保数据的准确性和一致性,导出校正后的基因名称数据库,以便后续的数据分析。

1.2 慢性牙周炎相关靶点的筛选

在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>)、OMIM 数据库 (<https://www.omim.org>)、Drug Bank 药物数据库 (<https://go.drugbank.com>) 中获取疾病相关靶点,以“chronic periodontitis”为检索词搜索慢性牙周炎相关靶点。

1.3 韦恩图筛选交集靶点

将筛选后的甘草查尔酮 A 及慢性牙周炎的靶点导入 Venny 2.1.0 平台 (<https://bioinfo.cnb.csic.es/tools/venny>) 生成韦恩图,获取交集靶点。

1.4 构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络

在 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 的搜索页面中,选择“multiple proteins”选项,将整理好的甘草查尔酮 A 与慢性牙周炎的交集靶点上传至平台,选择物种为人类 (human sapiens),置信度 ≥ 0.4 并隐藏游离基因节点,可获得蛋白质之间的交联关系,导出分析结果。利用 Cytoscape_v3.9.1 软件筛选出甘草查尔酮 A 与慢性牙周炎的核心靶点,建立可视化网络。

1.5 基因本体 (GO)、京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析

借助 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov>) 将物种设定为“homo sapiens”对交集靶点进行 GO 富集分析及 KEGG 通路分析。

1.6 “成分 - 靶点 - 信号通路”网络构建

在 Cytoscape_v3.9.1 软件中导入甘草查尔酮 A 与慢性牙周炎的交集靶点以及 KEGG 分析获得的相关生物通路,构建两者的“成分 - 靶点 - 信号通路”网络图。

1.7 分子对接

从上述获得的 PPI 网络中找出 degree 值最高的 5 个靶点,作为后续研究的关键靶点。从 RCSB PDB 蛋白质结构数据库 (<https://www.rcsb.org>) 中获取上述关键靶点的晶体结构,筛选并下载分辨率较高且配体结合位点完整的晶体结构所对应的“pdb”格式文件。PyMol 软件去除水分子和无关配体,保留蛋白的活性构象。将处理后的蛋白文件导入 AutoDock Tools 1.5.7 软件,进行加氢和电荷计算,确保蛋白结构的完整性,保存为“pdbqt”格式文件。在 TCMSP 数据库中下载甘草查尔酮 A 的 3D 结构“mol2”格式文件,导入 AutoDockTools 1.5.7 行加氢、分配电荷等操作。通过 Grid 模块设置对接参数后,将配置文件保存为“pdbqt”格式。将受体蛋白和配体分子进行分子对接并计算结合能,通过 PyMOL 软件对分子对接结果进行可视化。

2 结果

2.1 甘草查尔酮 A 潜在靶点的获取

经数据库筛选并去除重复项后整合出 96 个甘草查尔酮 A 的潜在作用靶点,借助 Uniprot 数据库将其标准化处理。根据可能性值对靶点进行排序,列出排名前 10 个靶点,见表 1。

表 1 甘草查尔酮 A 排名前 10 位的潜在靶点

Table 1 Top 10 potential targets of licochalcone A

靶点名称	Uniprot ID	可能性
ALOX5	P09917	0.13
PDPK1	015530	0.13
ABCG2	Q9UNQ0	0.12
AKR1B1	P15121	0.11
CYP19A1	P11511	0.11
MAOB	P27338	0.11
PTPN1	P18031	0.11
CHRNA7	P36544	0.10
BACE1	P56817	0.10
PTGS2	P35354	0.10

2.2 甘草查尔酮 A 靶点和慢性牙周炎相关的共同靶点

从 GeneCards、OMIM、DrugBank 平台中筛选并去除重复项后整合出 3 195 个与慢性牙周炎相关的靶点,将靶点与 96 个甘草查尔酮 A 的药物靶点通过 Venny 2.1.0 平台进行映射,筛选出 48 个共同靶点基因,这些共同靶点基因被认为是甘草查尔酮 A 治疗慢性牙周炎的潜在靶点,见图 1。

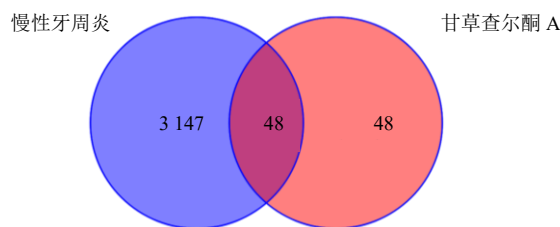


图 1 甘草查尔酮 A 与慢性牙周炎靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagrams of licochalcone A and chronic periodontitis targets

2.3 甘草查尔酮 A 和慢性牙周炎相关靶点的 PPI 网络

通过 STRING 平台分析后将游离节点隐藏,得到了 45 个节点、182 条边的 PPI 网络,平均节点为 7.58。在 Cytoscape_v3.9.1 软件中导入数据,构建 PPI 网络图,见图 2。图中包含 45 个圆形节点代表具有相互作用的交集蛋白,每条边则表示蛋白质之间的相互作用关系。从图中可以观察到表皮生长因子受体 (EGFR)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、前列腺素内过氧化物合成酶 2 (PTGS2)、热休克蛋

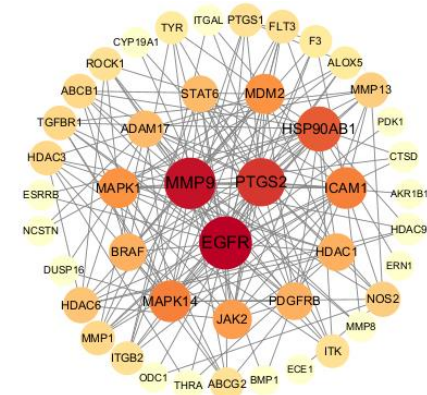


图 2 甘草查尔酮 A 治疗慢性牙周炎的 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network diagram of licochalcone A in treatment of chronic periodontitis

白 90 α 家族 B 类成员 1 (HSP90AB1)、丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14) 等靶点与其他靶点的相互作用较为明显,在图中的位置越靠近中心且节点的形状越大,代表该节点 degree 值越高。

2.4 GO 与 KEGG 通路富集分析

GO 富集分析涵盖了生物过程 (BP)、细胞成分 (CC) 和分子功能 (MF) 3 个部分,富集结果显示, BP 163 条、CC 39 条、MF 79 条。根据 P 值大小进行升序排列,取前 10 条进行可视化处理,见图 3。其中,在 BP 部分,富集的靶点主要集中在信号转导、细胞群体增殖的正向调控、凋亡过程的负向调控;在 CC 部分,富集的靶点主要位于细胞膜、细胞表面;在 MF 部分,富集的靶点主要涉及 ATP 结合、蛋白激酶活性。

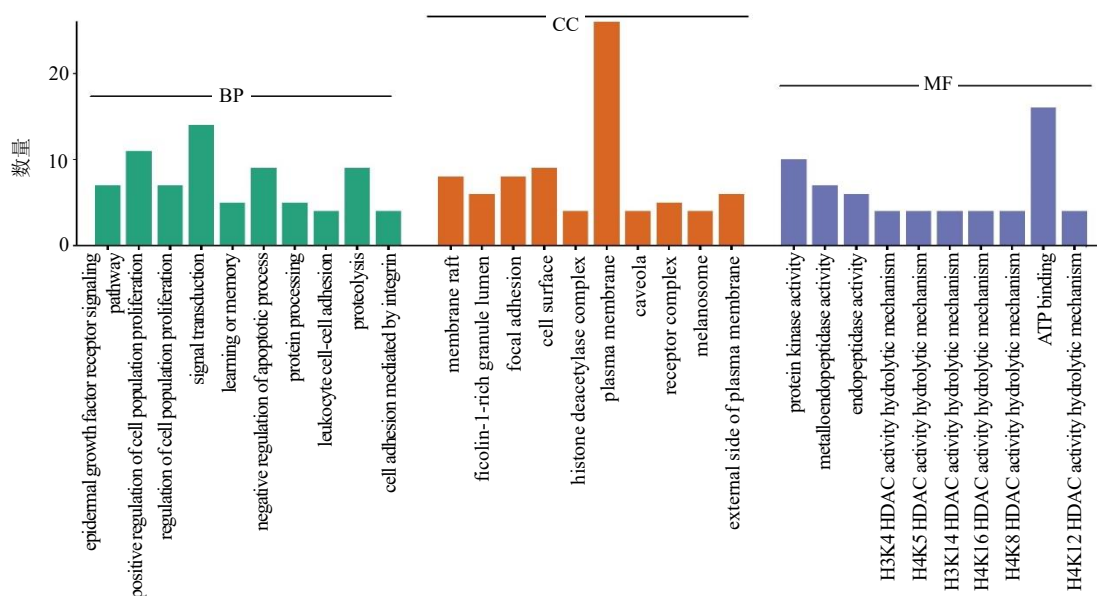


图 3 GO 功能富集分析

Fig. 3 GO functional enrichment analysis

KEGG 通路富集分析筛选出甘草查尔酮 A 治疗慢性牙周炎的 104 条信号通路，并选取 20 条目前已有证实与慢性牙周炎密切相关的通路绘制了气泡图（图 4）。从图中可见，关键靶点主要富集在癌症相关信号通路、松弛素信号通路、IL-17 信号通路等。提示甘草查尔酮 A 可能通过上述通路调节干预慢性牙周炎。

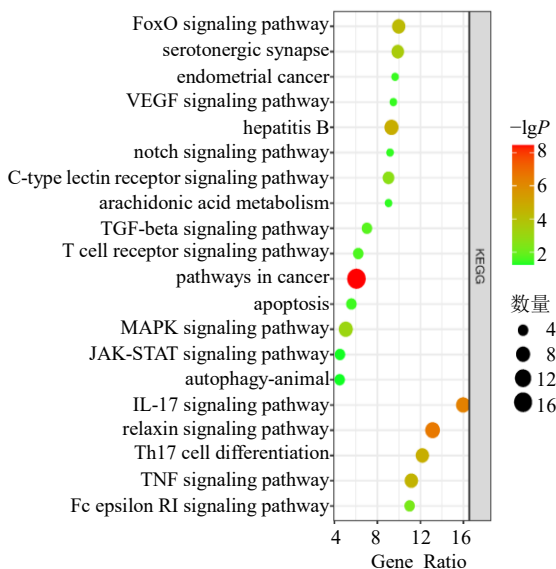


图 4 KEGG 富集分析
Fig. 4 KEGG enrichment analysis

2.5 “成分 - 靶点 - 信号通路”网络

“成分 - 靶点 - 信号通路”网络图，见图 5。在该网络图中，节点的大小与其 degree 值呈正比。甘草查尔酮 A 的作用靶点广泛分布于多个信号通路，通过这些通路的协同调控发挥对慢性牙周炎的治疗作用。网络分析显示，甘草查尔酮 A 与 45 个靶蛋白（如 MAPK1、MAPK10、MAPK14、PTGS2、TGFB1、EGFR、BRAF、MMP9 等）存在较强的相互作用，主要富集于以下信号通路：癌症相关信号通路、松弛素信号通路、IL-17 信号通路以及 MAPK 信号通路。这表明甘草查尔酮 A 通过多靶点、多通路的调控机制，实现对慢性牙周炎的治疗效果。

2.6 分子对接

利用 AutoDockTools 1.5.7 软件对甘草查尔酮 A 与 PPI 网络中 degree 值最高的 5 个靶点（EGFR、MMP9、PTGS2、HSP90AB1、MAPK14）进行了分子对接验证，见表 2。通常情况下，当结合能小于 -5 kcal/mol ($1 \text{ cal} = 4.2 \text{ J}$) 时，化合物与靶蛋白的结合被认为是较好的，且结合能越低，亲和力越大，

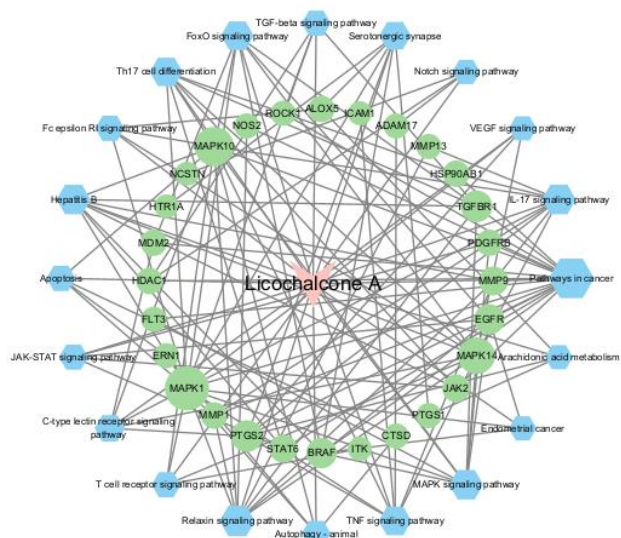


图 5 “成分 - 靶点 - 信号通路”网络图
Fig. 5 “Component - target - signaling pathway” network diagram

表 2 分子对接结果

Table 2 Result of molecular docking		
靶点	PDB ID	结合能/(kJ mol ⁻¹)
MMP9	6ESM	-36.02
EGFR	5UG9	-32.89
HSP90AB1	6N8Y	-27.36
MAPK14	5F19	-26.57
PTGS2	2DDF	-24.35

发挥作用的可能性越高。结果显示，甘草查尔酮 A 与 MMP9、EGFR 的结合性最佳。在 PyMOL 软件中对 MMP9、EGFR 的结合构像进行可视化处理，见图 6，发现甘草查尔酮 A 能够与 MMP9 活性位点的 LEU-188、ALA-189、GLN-227 以及 EGFR 活性位点的 LYS-728、MET-793、ASP-800 形成较强的相互作用，这种稳定的结合模式表明甘草查尔酮 A 可能通过这些靶点发挥其治疗相关疾病的作用。

3 讨论

本研究分析筛选得出，甘草查尔酮 A 与慢性牙周炎之间有 48 个共同作用靶点，蛋白质相互作用识别了 MMP9、PTGS2、EGFR 等关键靶点，而这些靶点在牙周炎的发生、发展及病理过程中均发挥重要作用。其中，MMP9 作为蛋白酶溶解家族成员，能直接参与牙周组织的破坏。它可以与变性胶原酶作用，并影响纤维结合素、弹性蛋白酶的功能^[6]。当牙周组织发生炎症反应时，炎症区域的多核粒细胞和破骨细胞会分泌 MMP9。已有研究证实，MMP9

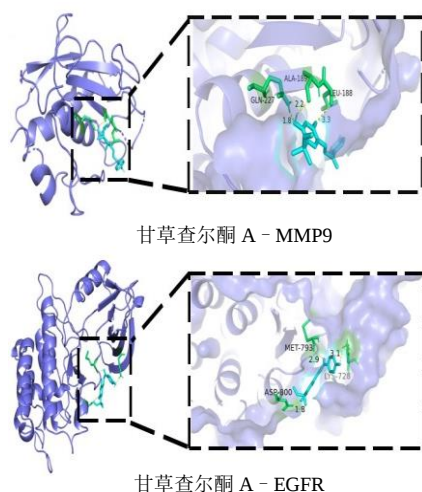


图 6 甘草查尔酮 A 与 MMP9、EGFR 分子对接模拟图
Fig. 6 Simulation diagram of molecular docking of licochalcone A with MMP9 and EGFR

在慢性牙周炎和侵袭性牙周炎中均有表达,且其表达水平与患者的病情发展呈正相关^[7]。经研究表明,慢性牙周炎患者的牙龈组织中 *PTGS2* 启动子区甲基化水平显著升高且与 *COX-2* mRNA 表达水平呈负相关,表明 *PTGS2* 的甲基化可能会抑制 *COX-2* 的转录。而 *COX-2* 作为 PGE2 合成的关键酶,其表达降低可能导致 PGE2 水平下降,从而调控炎症反应^[8]。而 EGFR 对牙龈和牙周膜成纤维细胞的功能与活性有广泛影响,对牙周炎症和组织再生过程中发挥重要的调控作用。相较于正常牙周组织,慢性牙周炎及再生的牙周组织中 EGFR 的表达亦显著升高^[9]。有研究表明,炎症因子 IL-1 β 刺激 EGFR 上调后,加速牙龈上皮细胞增殖,使结合上皮向牙根方向迁移,从而加深牙周袋^[10]。

通过 GO 功能及 KEGG 通路富集分析可知,甘草查尔酮 A 抗慢性牙周炎作用的信号通路包含多条途径,如癌症相关信号通路、IL-17 信号通路以及松弛素信号通路等。值得注意的是,核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路、Wnt 信号通路、p53 信号通路、Ras-Raf 信号通路以及 TGF- β 信号通路等通路均与癌症相关信号通路相关联并在其中发挥重要作用。研究发现,NF- κ B 通路在牙周炎的发生发展中发挥着至关重要的作用,不但参与炎症反应的调控,还和骨吸收等关键过程相关^[11]。作为脂多糖介导的重要下游信号转导通路,NF- κ B 可调控 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等多种炎症因子的表达^[12]。此外,激活的 NF- κ B 信号通路还能促进巨噬细胞向多核破骨细胞

的分化。破骨细胞表面的一种重要跨膜受体—NF- κ B 活化受体激活因子,在与 NF- κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 结合后,骨保护素 (OPG) 抑制破骨细胞分化的作用受到抑制,促进牙槽骨中 MMP9 前体蛋白的分泌和活化,而活化后的 MMP9 促进破骨细胞附着在骨表面,启动骨质脱矿过程,最终可导致牙槽骨吸收^[13]。有研究表明,抑制 NF- κ B 信号通路的活性可以有效减少牙周感染后的破骨细胞数量^[14]。这表明 NF- κ B 信号通路可能是甘草查尔酮 A 治疗牙周炎的一个极具潜力的干预靶点。

将 PPI 网络中 degree 值最高的 5 个关键靶点分别与甘草查尔酮 A 进行分子对接,结果显示,甘草查尔酮 A 与这 5 个关键靶点均能良好的结合,其中结合最好的为 MMP9,其次为 EGFR。对接结果可视化后发现甘草查尔酮 A 与 MMP9 活性位点的 LEU-188、ALA-189、GLN-227 以及 EGFR 活性位点的 LYS-728、MET-793、ASP-800 形成较强的相互作用,从而能够为甘草查尔酮 A 治疗慢性牙周炎提供理论依据。

综上所述,本研究通过网络药理学系统地预测了甘草查尔酮 A 治疗慢性牙周炎的潜在的作用靶点,揭示了甘草查尔酮 A 在生物体内能够通过多靶点、多途径协同作用的机制。此外,借助分子对接技术,基于分子间的相互作用力直观模拟了药物与蛋白之间的作用形式,并通过结合能的大小来反映了分子对接的稳定性和亲和力。本研究的结果不仅为甘草查尔酮 A 治疗慢性牙周炎的后续实验研究提供了有力的理论支撑,也为开发新型、高效的治疗药物提供了有益的参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kwon T, Lamster I B, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis [J]. *Int Dent J*, 2021, 71(6): 462-476.
- [2] 张耀峰. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展 [J]. *中医临床研究*, 2019, 11(9): 141-142.
- [3] 张娜, 侯鑫, 张文, 等. 甘草甜素通过调控 COX-2/NF- κ B 通路治疗牙周炎的研究 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(9): 1469-1472.
- [4] Park M R, Kim S G, Cho I A, et al. Licochalcone-A induces intrinsic and extrinsic apoptosis via ERK1/2 and p38 phosphorylation-mediated TRAIL expression in head and neck squamous carcinoma FaDu cells [J]. *Food Chem*

- Toxicol*, 2015, 77: 34-43.
- [5] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的研究应用与挑战 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [6] 森巴特·毛吾艾, 吴泽钰, 吴仲蓬, 等. MMP-9 和 COX-2 在实验性牙周炎不同干预下的差异表达 [J]. 新疆医科大学学报, 2021, 44(3): 305-309.
- [7] 苗朝旭, 王竞博, 房博. 正畸微型种植体对安氏Ⅱ类错颌畸形患者牙周炎症及 MMP-2、MMP-9 的影响 [J]. 海南医学, 2019, 30(12): 1578-1580.
- [8] Zhang S, Barros S P, Niculescu M D, *et al.* Alteration of PTGS2 promoter methylation in chronic periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2010, 89(2): 133-137.
- [9] Parkar M H, Kuru L, Giouzei M, *et al.* Expression of growth-factor receptors in normal and regenerating human periodontal cells [J]. *Arch Oral Biol*, 2001, 46(3): 275-284.
- [10] 赵攀, 李霞, 孙立娟. EGFR 在 IL-1 介导下人牙龈成纤维细胞表达的研究 [J]. 科协论坛(下半月), 2013, 8: 105-107.
- [11] Han Y N, Huang Y P, Yang Q L, *et al.* Long non-coding RNA SNHG5 mediates periodontal inflammation through the NF- κ B signalling pathway [J]. *J Clin Periodontol*, 2022, 49(10): 1038-1051.
- [12] 黄大海, 王祥芸, 储雯, 等. IL-6 对种植体周围炎大鼠牙龈组织中 TNF- α 表达的影响 [J]. 河北医药, 2024, 46(15): 2256-2260.
- [13] Hooshier S H, Tobeiha M, Jafarnejad S. Soy isoflavones and bone health: Focus on the RANKL/RANK/OPG pathway [J]. *Biomed Res Int*. 2022, 2022: 8862278.
- [14] 孙世群. TCF8 对牙周炎中破骨细胞分化和炎症信号的调控机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.

【责任编辑 高源】