

• 数据挖掘与循证医学 •

“保健功能-中药-中药”关联的石斛保健食品配方规律分析及斑马鱼增强免疫力和缓解体力疲劳功能评价

任雪阳¹, 王 宇¹, 魏胜利¹, 杨语哲¹, 刘晓云¹, 宋若兰¹, 魏 静¹, 单东杰¹, 夏 青^{2*}, 折改梅^{1*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

2. 齐鲁工业大学(山东省科学院), 山东省科学院生物研究所, 山东 济南 250103

摘要: **目的** 探究石斛相关保健食品的配法规律, 并基于模式生物斑马鱼对含石斛的具有增强免疫力和缓解体力疲劳双功能保健食品的配方进行活性评价。**方法** 对现有含石斛的保健食品批文中的信息资料进行统计分析, 利用社团分析方法, 探究石斛相关保健食品中保健功能与中药之间的联系规律; 采用关联和复杂网络机器学习算法分析石斛相关保健食品配方中中药与中药之间的关联规则, 以期深度挖掘其中的“保健功能-中药-中药”关联性。基于此, 设计以石斛为核心原料的具有增强免疫力和缓解体力疲劳双功能保健食品的候选配方; 建立 2,2'-偶氮二异丁基脒二盐酸盐(AAPH)和甲硝唑诱导的氧化应激斑马鱼模型及机械损伤炎症和神经炎症斑马鱼模型, 对其中 1 种候选配方进行抗炎和抗氧化活性评价。**结果** 共收集到含石斛的保健食品批文 133 件, 保健功能以增强免疫力和缓解体力疲劳为主。经筛选共得到含石斛且具增强免疫力和缓解体力疲劳双功能的保健食品配方 64 个, 所有保健功能和中药共分为 7 个社团, 归纳为 7 种治疗原则, 得出相应 7 种中医证型。统计分析发现保健食品配方中高频中药之间具有较强的关联性, 并得到了核心中药组合与核心配方, 确定 10 种中药配伍, 设计了 6 个配方。斑马鱼活性实验结果表明其中 1 种候选配方(石斛、枸杞子和黄芪)对斑马鱼氧化应激损伤和炎症反应均有一定改善作用。**结论** 机器学习算法指导中药配方合理, 为中药类保健食品的配方研发和活性评价提供新的思路 and 方向。

关键词: 保健食品; 石斛; 配法规律; 机器学习算法; 斑马鱼; 增强免疫力; 缓解体力疲劳; 抗氧化; 抗炎

中图分类号: R283.21; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)08-2435-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.08.021

Analysis on formula regularity of health products containing *Dendrobii Caulis* based on “health functions-traditional Chinese medicines-traditional Chinese medicines” and evaluation of enhancing immunity and alleviating physical fatigue functions based on zebrafish

REN Xue-yang¹, WANG Yu¹, WEI Sheng-li¹, YANG Yu-zhe¹, LIU Xiao-yun¹, SONG Ruo-lan¹, WEI Jing¹, SHAN Dong-jie¹, XIA Qing², SHE Gai-mei¹

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Biology Institute, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan 250103, China

Abstract: Objective To explore the formulation regularity of health products containing Shihu (*Dendrobii Caulis*) and to evaluate enhancing immunity and alleviating physical fatigue functions of health products containing *Dendrobii Caulis* based on zebrafish model. **Methods** The information of the approval documents on health products containing *Dendrobii Caulis* were statistically analyzed. Community analysis method was used to analyze the relation and regulation between health functions and traditional Chinese medicines. association analysis and complex network analysis based on Aprior and multi-scale backbone algorithms were used to analyze the association rules between traditional Chinese medicines in health products formula containing *Dendrobii Caulis*, in order to deeply explore the relations of “health functions-traditional Chinese medicines-traditional Chinese medicines” of all the traditional Chinese medicines in health products formula with enhancing immunity and alleviating physical fatigue functions. By combining all the analysis results,

收稿日期: 2021-11-21

基金项目: 北京市科技计划课题(Z201100005420005); 桂林市技术创新引导计划(2020010902)

作者简介: 任雪阳(1996—), 女, 硕士, 研究方向为中药化学。E-mail: renxueyang1996@163.com

*通信作者: 折改梅(1976—), 博士生导师, 研究员, 从事中(民族)药药效成分和新药创制研究。E-mail: shegaimei@126.com

夏 青(1988—), 副研究员, 从事中药品质评价与分子机制研究。E-mail: sdxq1021@163.com

candidate formulas with enhancing immunity and alleviating physical fatigue functions were designed with *Dendrobii Caulis* as the main ingredient. Based on 2,2'-azobis (2-methylpropionamidine) dihydrochloride (AAPH)-induced and metronidazole-induced oxidative stress models and inflammation model of zebrafish, anti-inflammatory and anti-oxidant activities of one of the candidate formulas were evaluated. **Results** A total of 133 health products containing *Dendrobii Caulis* were collected in which health function consist largely of enhancing immunity and alleviating physical fatigue. And 64 health products formulations containing *Dendrobii Caulis* were obtained. All the health functions and traditional Chinese medicines were divided into seven communities, and they were summarized seven therapeutical principles and were classified seven syndrome patterns. It was found that the high-frequency traditional Chinese medicines have a stronger correlation with each other, and the core formulas were obtained based on correlation analysis and complex network analysis. The compatibility of 10 kinds of traditional Chinese medicines was determined and six formulations were designed. The results of zebrafish activity experiment showed that one of the candidate formulas (*Dendrobii Caulis*, *Lycii Fructus* and *Astragali Radix*) had certain ameliorating effects on oxidative stress injury and inflammatory response of zebrafish. **Conclusions** This study suggests that machine learning algorithm is reasonable to guide the formula of traditional Chinese medicines and it is expected to provide new ideas and methods for the development and activity evaluation of Chinese medicinal health products.

Key words: health products; *Dendrobii Caulis*; formulation regularity; machine learning algorithms; zebrafish; enhancing immunity; alleviating physical fatigue; anti-oxidant; anti-inflammatory

石斛为兰科植物金钗石斛 *Dendrobium nobile* Lindl.、霍山石斛 *D. huoshanense* C. Z. Tang et S. J. Cheng、鼓槌石斛 *D. chrysotoxum* Lindl. 或流苏石斛 *D. fimbriatum* Hook. 的栽培品及其同属植物近似种的新鲜或干燥茎^[1]。石斛应用历史悠久,具有益胃生津、滋阴清热的功效,可改善现代人群普遍存在的“阴虚火旺”体质^[2-3]。近年来,石斛在保健食品、中成药的开发中成为热点。目前已有文献对铁皮石斛在保健食品、中成药等方面的开发现状进行总结分析,但运用算法分析石斛用药规律的研究罕见^[3-6]。

数据挖掘算法如关联、复杂网络等可以分析数据之间的内在规律,挖掘类群信息、关联规则等^[7]。在中医药领域,数据挖掘算法可用于构建疾病-证候-治法-中药-穴位等多靶点效应网络,挖掘“疾病-治法、治法-中药、证型-中药”等之间的联系^[8]。本研究引入复杂网络分析算法构建“保健功能-中药-中药”多层次网络,分析保健食品中保健功能和中药、中药和中药之间的关系,一方面针对目前保健食品缺乏中医证型界定的现状,归纳出不同保健功能下对应的治疗原则,做出中医证型的推荐,为石斛保健食品的辨证应用提供参考;另一方面深度挖掘配方中的配伍规律,揭示不同保健功能对应的核心中药组方,以指导石斛保健食品的开发。

现代医学认为免疫力是机体识别和消灭外来侵入异物,处理机体衰老、损伤等细胞的能力,免疫力与自由基,如活性氧(reactive oxygen species, ROS)等密切相关^[9]。ROS的积聚会导致氧化应激,损害线粒体和细胞,使人体免疫机能下降^[10]。同时,

还会引起肝脏和骨骼肌线粒体的脂质过氧化损伤,从而引发疲劳^[11]。炎症是机体应对各种损伤性刺激时进行自我保护的防御反应,过度的炎症反应会刺激生成过多 ROS,造成氧化应激损伤^[12-13]。因此,抑制氧化应激反应和炎症反应是提高机体免疫力、缓解体力疲劳的基础。斑马鱼(*Danio rerio*, zebrafish)具有体积小、繁殖能力强、发育快、易于观察、免疫系统高度保守等优势,被广泛用于研究人类免疫、炎症相关疾病^[14-15]。

基于此,本研究通过检索国家市场监督管理总局(State Administration for Market Regulation, SAMR)特殊食品安全监督管理局网站,对含石斛的保健食品批文进行整理和统计,分析现有含石斛的保健食品配方、保健功能等,并通过关联和复杂网络等机器学习算法深度挖掘配伍规律。同时,引入模式生物斑马鱼氧化应激模型和炎症模型,用于石斛保健食品增强免疫力和缓解体力疲劳双功能的快速评价,为保健食品配方筛选和功能评价模型提供新的选择。

1 材料

1.1 仪器

斑马鱼养殖系统,北京爱生科技有限公司;SZX-16 型体视荧光显微镜,日本 Olympus 公司;AXIO Zoom.V16 型体视荧光显微镜,卡尔蔡司(上海)管理有限公司;Spectra MR 酶标仪,美国 Dynex 公司;SPX-280B-G 型博讯光照培养箱,上海基星生物科技有限公司;HPG-280BX 型光照培养箱,哈尔滨市东联电子技术开发有限公司。

1.2 试剂与试药

铁皮石斛(批号 Y20180601), 文山华信三七股份有限公司; 枸杞子(批号 20181010), 亳州八方饮品有限公司; 黄芪(批号 60541002), 北京同仁堂北苑双营药店有限责任公司; 以上药材经北京中医药大学中药学院魏胜利教授分别鉴定为兰科植物铁皮石斛 *D. officinale* Kimura et Migo 的干燥茎、茄科植物宁夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 的干燥成熟果实和豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根。候选配方 4, 实验室自制(制备方法: 取铁皮石斛 0.75 g、黄芪 3 g、枸杞子 6 g, 打粉过筛, 加适量辅料制粒而得), 用新鲜斑马鱼培养水配制成 2 mg/mL 的母液, 放入 -20 °C 冰箱备用, 用时以斑马鱼培养水稀释成所需浓度; 甲硝唑(批号 J10GS53398), 阿拉丁试剂(上海)有限公司, 用新鲜斑马鱼培养水配制成 10 mmol/L 的甲硝唑母液; 2,2'-偶氮二异丁基脒二盐酸盐(AAPH), Sigma-Aldrich 贸易有限公司, 用新鲜斑马鱼培养水配制成 25 mmol/L 的 AAPH 母液; 乙酰半胱氨酸, 碧云天生物技术有限公司, 用新鲜斑马鱼培养水配制成 200 mmol/L 的乙酰半胱氨酸母液; ROS 染色试剂盒, 碧云天生物技术有限公司; 三卡因, Sigma-Aldrich 贸易有限公司; 五水硫酸铜(分析纯), 国药集团化学试剂有限公司, 用新鲜斑马鱼培养水配制成 40 μ mol/L 的硫酸铜溶液; 布洛芬(批号 H01S9Z69098), 阿拉丁试剂(上海)有限公司, 用新鲜斑马鱼培养水配制成 20 mmol/L 的布洛芬溶液。

1.3 动物

本实验选用 AB 系斑马鱼, Tg(krt4: NTR-hKikGR)^{cy17}(以下简称 cy17)系和绿色荧光标记中性粒细胞 Tg(lyz: EGFP)^{cz58}(以下简称 cz58)系的转基因斑马鱼, 由山东省科学院生物研究所提供。斑马鱼成鱼在黑暗 10 h/光照 14 h, (28.0 $\pm$ 0.5)°C 条件下饲养, 每天定时定量喂食。按照实验需要选取同品系斑马鱼按照雌雄比例 1:1 放置于产卵缸中配对产卵, 收取受精卵, 消毒后置于黑暗 10 h/光照 14 h、(28.0 $\pm$ 0.5)°C 光照培养箱中, 孵育备用。

2 方法

2.1 石斛保健食品配方规律分析

2.1.1 数据来源及纳入标准 保健食品信息以“石斛”为关键词, 在 SAMR 特殊食品安全监督管理局

官网(<http://www.samr.gov.cn/tssps/>)上进行检索, 收集截至 2021 年 9 月 30 日所收录的所有保健食品批文信息, 主要涉及铁皮石斛、金钗石斛、霍山石斛等石斛属植物。在收集整理过程中, 排除没有配方、保健功能信息的批文, 共获得到含石斛的保健食品批文 133 件。

2.1.2 数据库的建立与标准化 将收集到的数据信息导入 Microsoft Excel 2019, 参照《中国药典》2020 年版^[1]和《临床中药学》第 2 版^[16]对保健食品批文的中药信息进行标准化处理: (1) 将习用名改为药典或地方标准中记载规范名称, 如“金叉石斛”“细茎石斛”等统一为“石斛”; (2) 将同一味药的不同炮制规格改为原药名, 如“马鹿茸粉”统一为“马鹿茸”等; (3) 将药材提取物改为原药材名, 如“西洋参提取物”统一为“西洋参”; (4) 将相同配方相同功效的批文合并处理; (5) 若有改变名称后功效影响显著者, 则保留原有记录, 分别录入处理, 如“生地黄”和“熟地黄”等。

2.1.3 分析方法 利用 Microsoft Excel 2019 对数据库中含石斛的保健食品配方的保健功能、中药及其类型进行频数统计。将数据库中配方录入中国中医科学院中医药信息研究所古今医案云平台 V2.2.3 提供的模板中, 使用数据标准化模块对数据再次进行核对, 获得标准化数据库, 纳入分析池, 使用数据挖掘模块对配方中的中药进行性味归经统计, 并进行社团分析, 挖掘“保健功能-中药”之间的联系。

应用 SPSS Modeler 18.0 中的 Apriori 关联规则算法和网络图分析含石斛且具有增强免疫力和缓解体力疲劳功能的保健食品配方中“中药-中药”的联系; 采用古今医案云平台 V2.2.3 数据挖掘模块中的基于多尺度 backbone 算法的复杂网络分析分别得到石斛增强免疫力、缓解体力疲劳保健食品的核心配方, 最后根据以上研究结果设计配方。本研究的技术路线如图 1 所示。

2.2 候选配方抑制氧化应激和抗炎活性快速评价方法的建立

2.2.1 最小致死浓度的筛选 挑选发育 1 dpf (days post fertilization, 受精后天数) 的 AB 系斑马鱼幼鱼, 置于 12 孔板中, 每孔 10 条。根据预试验结果, 设置 8 个给药浓度, 终质量浓度分别为 700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400 mg/L, 同时设对照组和模型组, 对照组加入 2 mL 新鲜斑马鱼培养水, 模型组加入 1 mL 甲硝唑母液, 其他各组加

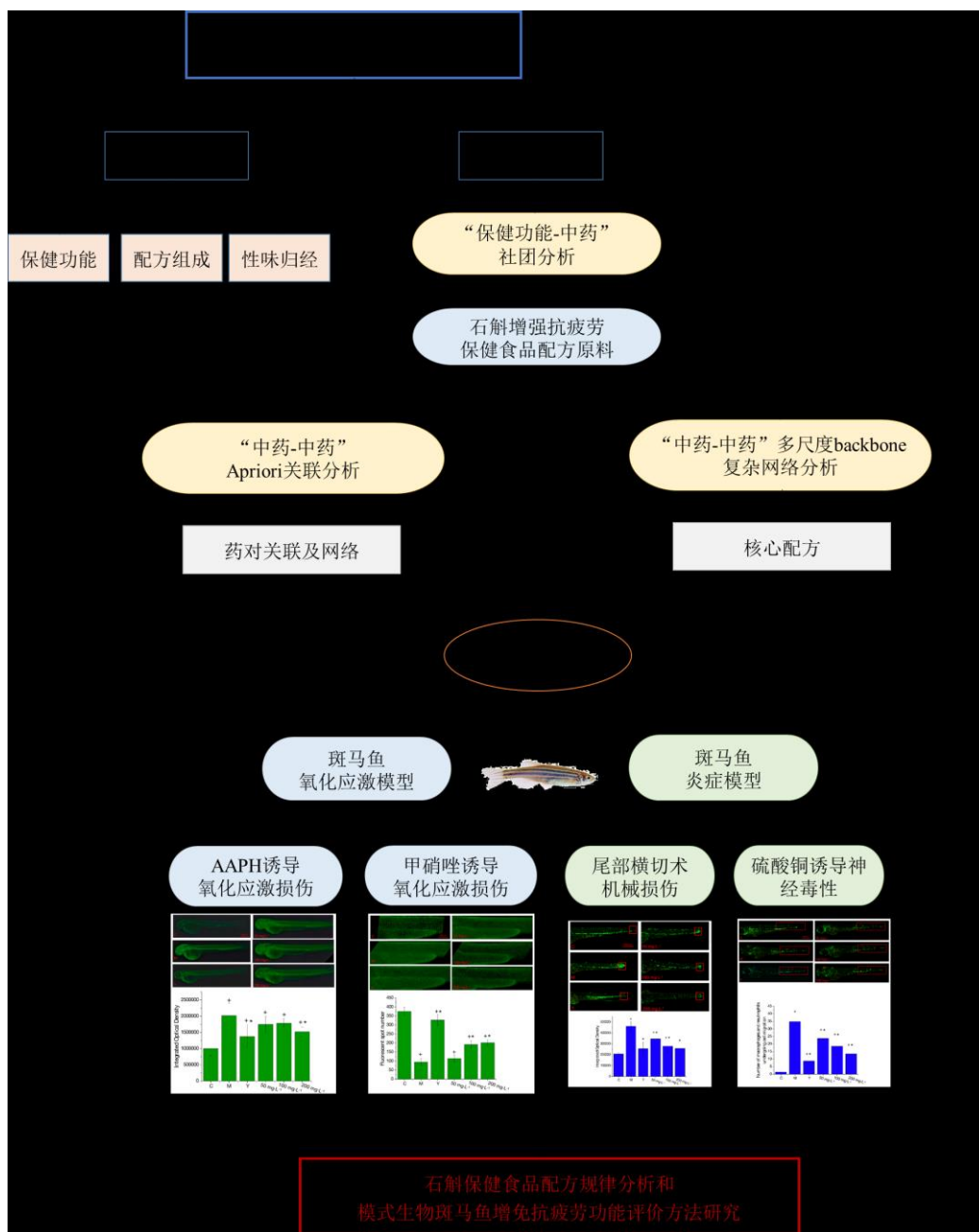


图 1 石斛相关保健食品配方设计技术路线

Fig. 1 Technical route of formulation design of *Dendrobii Caulis* related health products

入对应体积的候选配方母液和 1 mL 甲硝唑母液，并用新鲜斑马鱼培养水补至 2 mL，所有斑马鱼置于 $(28.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 光照培养箱中培养 48 h，每隔 12 h 统计，记录斑马鱼死亡情况，计算死亡率，绘制量-毒曲线，计算最小致死浓度（minimum lethal concentration, MLC）和半数致死浓度（median lethal concentration, LC_{50} ）。

2.2.2 抑制 AAPH 诱导的斑马鱼氧化应激活性评价

挑选发育 1 dpf 的 AB 系斑马鱼幼鱼, 置于 12 孔板

中, 每孔 10 条。设置对照组、模型组、阳性对照组和候选配方组。根据 MLC 的筛选结果, 候选配方组设置为 3 个给药亚组 (50、100 和 200 mg/L)。对照组加入 2 mL 新鲜斑马鱼培养水, 阳性对照组加入 2 μ L 乙酰半胱氨酸母液, 候选配方组加入对应体积的候选配方母液。除对照组外, 其他各组均加入 1 mL AAPH 母液, 并用新鲜斑马鱼培养水补至 2 mL。给药时间为 24 h, 实验重复 3 次。24 h 后, 参照 ROS 试剂盒说明书对斑马鱼体内 ROS 进行染色,

0.25 mg/mL 三卡因麻醉, 于荧光显微镜下采集图片, 并利用 Image-pro Plus 5.1 软件统计各组斑马鱼的 ROS 荧光强度。

2.2.3 抑制甲硝唑诱导的斑马鱼氧化应激活性评价 挑选发育 1 dpf 的 cy17 系斑马鱼幼鱼, 置于 12 孔板中, 每孔 10 条。分组同“2.2.2”项, 对照组加入 2 mL 新鲜斑马鱼培养水, 阳性对照组加入 2 μ L 乙酰半胱氨酸母液, 候选配方组加入对应体积的候选配方母液(终质量浓度分别为 50、100 和 200 mg/L)。除对照组外, 其他各组均加入 1 mL 甲硝唑母液, 并用新鲜斑马鱼培养水补至 2 mL。给药时间为 24 h, 实验重复 3 次。24 h 后, 0.25 mg/mL 三卡因麻醉, 于荧光显微镜下采集图片, 观察斑马鱼的皮肤荧光点数, 并利用 Image-pro Plus 5.1 软件统计各组斑马鱼的皮肤荧光点数。

2.2.4 斑马鱼抗机械损伤炎症活性评价 挑选发育 3 dpf 带有荧光的 cz58 系斑马鱼幼鱼, 置于 12 孔板中, 每孔 10 条。对照组先用 0.25 mg/mL 三卡因麻醉, 再复苏, 加入 2 mL 新鲜斑马鱼培养水。其他各组均先用 0.25 mg/mL 三卡因麻醉, 进行斑马鱼尾部横切术, 再复苏; 复苏后, 模型组加入 2 mL 新鲜斑马鱼培养水; 阳性对照组加入 2 mL 布洛芬溶液; 候选配方组加入对应体积的候选配方母液(终质量浓度分别为 50、100 和 200 mg/L), 再用新鲜斑马鱼培养水补至 2 mL。给药时间为 6 h, 实验重复 3 次。6 h 后, 0.25 mg/mL 三卡因麻醉, 于荧光显微镜下采集图片, 观察中性粒细胞和巨噬细胞炎症反应, 并利用 Image-pro Plus 5.1 软件统计中性粒细胞和巨噬细胞迁移到斑马鱼机械损伤处(尾部横切处)的荧光强度。

2.2.5 斑马鱼抗神经炎症活性评价 挑选发育 3 dpf 带有荧光的 cz58 系斑马鱼幼鱼, 置于 12 孔板中, 每孔 10 条。对照组和模型组分别加入 2 mL 新

鲜斑马鱼培养水, 阳性对照组加入 2 mL 布洛芬溶液; 候选配方组加入对应体积的候选配方母液(终质量浓度分别为 50、100 和 200 mg/L), 再用新鲜斑马鱼培养水补至 2 mL。给药时间为 2 h。用新鲜斑马鱼培养水轻柔清洗斑马鱼胚胎 3~5 遍, 对照组加入 2 mL 新鲜培养水, 其他各组加入 2 mL 硫酸铜溶液。给药时间为 1 h, 实验重复 3 次。1 h 后, 0.25 mg/mL 三卡因麻醉, 于荧光显微镜下采集图片, 观察中性粒细胞和巨噬细胞炎症反应, 并利用 Image-pro Plus 5.1 软件统计各组斑马鱼中迁移至侧线神经丘的中性粒细胞和巨噬细胞数量。

2.3 数据统计与分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS (Version 25.0)、Origin (Version 8.0) 和 Image-pro Plus (Version 5.1) 进行统计分析和图表制作。组间差异性采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

3 结果

3.1 含石斛保健食品配方的规律分析

3.1.1 含石斛保健食品的保健功能、中药及其性味归经频数分析 在 133 件含石斛的保健食品批文信息中, 共涉及保健功能 12 种(表 1)。其中增强免疫力功能的最多, 占比 65.88%; 缓解体力疲劳功能居其次, 占比 18.24%, 可见含石斛的保健食品以增强免疫力和缓解体力疲劳为主要保健功能。从传统功效来看, 可能与石斛“厚肠胃”“平胃气”“清胃热”“健脾开胃”等功效密切相关^[17]。

经数据标准化后, 从 133 件含石斛的保健食品批文中共筛出保健食品配方 64 个。除石斛外, 共涉及 64 种原料药味, 累计频次为 181 次。出现频次 ≥ 3 次的共有 20 种中药, 排名前 5 位的中药分别为西洋参、枸杞子、麦冬、人参和灵芝, 具体情况见表 2。

对配方中除石斛外的 64 种中药进行药性统计分析。药性统计按出现频次高低依次为平性(31.21%)、

表 1 含石斛的保健食品的保健功能频数统计

Table 1 Frequency statistics of health-care functions of health products containing *Dendrobii Caulis*

保健功能	频数/次	占比/%	保健功能	频数/次	占比/%
增强免疫力	112	65.88	延缓衰老	3	1.76
缓解体力疲劳	31	18.24	对辐射危害有辅助保护功能	2	1.18
清咽润喉	7	4.12	改善睡眠	1	0.59
对化学性肝损伤有辅助保护功能	4	2.35	缓解视力疲劳	1	0.59
提高缺氧耐受力	4	2.35	抗突变	1	0.59
调节血糖	3	1.76	抗氧化	1	0.59

表 2 含石斛的保健食品配方中中药频数统计 (频数≥3)

Table 2 Frequency statistics of traditional Chinese medicines in health products containing *Dendrobii Caulis* (frequency ≥ 3)

中药	频数/次	占比/%	中药	频数/次	占比/%
西洋参	30	46.88	三七	3	4.69
枸杞子	14	21.88	玉竹	3	4.69
麦冬	8	12.50	丹参	3	4.69
人参	7	10.94	灵芝孢子粉	3	4.69
灵芝	7	10.94	葛根	3	4.69
山药	6	9.38	玄参	3	4.69
黄芪	6	9.38	淫羊藿	3	4.69
茯苓	5	7.81	马鹿茸	3	4.69
黄精	5	7.81	绞股蓝	3	4.69
当归	4	6.25	五味子	3	4.69

凉性 (24.86%)、微寒 (15.03%)、温性 (13.29%)、微温 (9.25%) 及寒性 (6.36%)，可见与石斛配伍的中药多为平性、凉性药；药味按出现频次高低依次为甘 (51.06%)、微苦 (17.96%)、苦 (11.62%)、辛 (7.39%)、酸 (4.23%)、淡 (2.46%)、咸 (2.11%)、涩 (1.41%) 及微甘 (1.06%)，甘味药居多，符合甘能补的药味特性^[18]；归经按出现频次高低依次为肺 (25.32%)、肾 (20.68%)、心 (18.14%)、肝 (12.45%)、脾 (12.24%)、胃 (8.65%)、大肠 (1.27%)、胆 (0.63%)、膀胱 (0.21%)、心包 (0.21%) 及小肠 (0.21%)，可见与石斛配伍的中药跟五脏均相关，以归肺经、肾经和心经的药味最多。

3.1.2 含石斛保健食品的“保健功能-中药”社团分析 将筛选出的 64 个保健食品配方录入古今医案云平台 V2.2.3 提供的模板，各配方中中药列入“中药组成”项，其对应的保健功能列入“综合疗效”项。利用数据挖掘模块中的社团分析功能，选择前项为“疗效”，后项为“中药”，进行社团分析。社团结构是节点间因不同的连接程度所形成的结构。图 2 中每个节点代表 1 种保健功能或中药，“中药”节点围绕“保健功能”节点形成 1 个小社团，代表该保健功能下的常用中药。

图 2 中所有保健功能和中药组成 1 个大网络，整个大网络由 7 个小社团构成，各个小社团以颜色区分。其中，西洋参、枸杞子、麦冬和人参等 17 味中药与 3 个及 3 个以上社团、3 个及 3 个以上保健功能均有连线，是小社团重叠较高的部分，这与频次统计得到的高频中药基本相同。频次统计偏重以数字的形式表明用药频次的高低；社团分析偏重以图形形式展示保健

功能与中药之间的疏密联系，2 种方式可互为补充。每个社团的保健功能和主要中药见表 3。

由图 2 和表 3 可知，改善睡眠、对化学性肝损伤有辅助保护功能同归为 1 号社团，主要中药丹参、五味子等多归心经和肝经。化学性肝损伤的病因是感受毒邪，病位主要在肝。中医认为不寐属心神病变，主要由情志内伤等引起。肝主情志，可见失眠与肝有着密切的相关性，二者归同一社团，治则为养心补肝，适用于肝血亏虚证。这与临床上失眠“从肝论治”的理论相一致^[19]。2 号社团包含增强免疫力、对辐射危害有辅助保护功能和抗突变，3 者均与免疫系统相关，用药多有重叠，以益气养阴为主，并兼有补血养血，对应气血两虚证^[20]。提高缺氧耐受力 and 清咽润喉同归为 4 号社团，甘味药、苦味药居多，归经多为肺经，以清热润肺滋阴为主，适合阴虚肺燥证。3 号、5 号、6 号和 7 号社团分别对应缓解体力疲劳、调节血糖、延缓衰老和缓解视力疲劳，治则分别为滋补肝肾、滋阴健脾、养阴清热、清肝明目，分别对应肝肾亏虚证、阴虚胃热证、气阴两虚证和肝火上扰证的人群。

3.1.3 含石斛的增强免疫力、缓解体力疲劳保健食品配方规律分析 分别对含石斛且具有增强免疫力、缓解体力疲劳功能的保健食品配方中单味中药进行频数分析，除石斛外频次排序前 8 的中药分布见表 4。可见增强免疫力、缓解体力疲劳 2 种保健功能中，西洋参和枸杞子均为其高频药味。

进一步分别对增强免疫力、缓解体力疲劳保健食品中与石斛配伍的中药的性味归经进行统计。与石斛配伍的中药药性以平性和凉性为主，药味以甘、

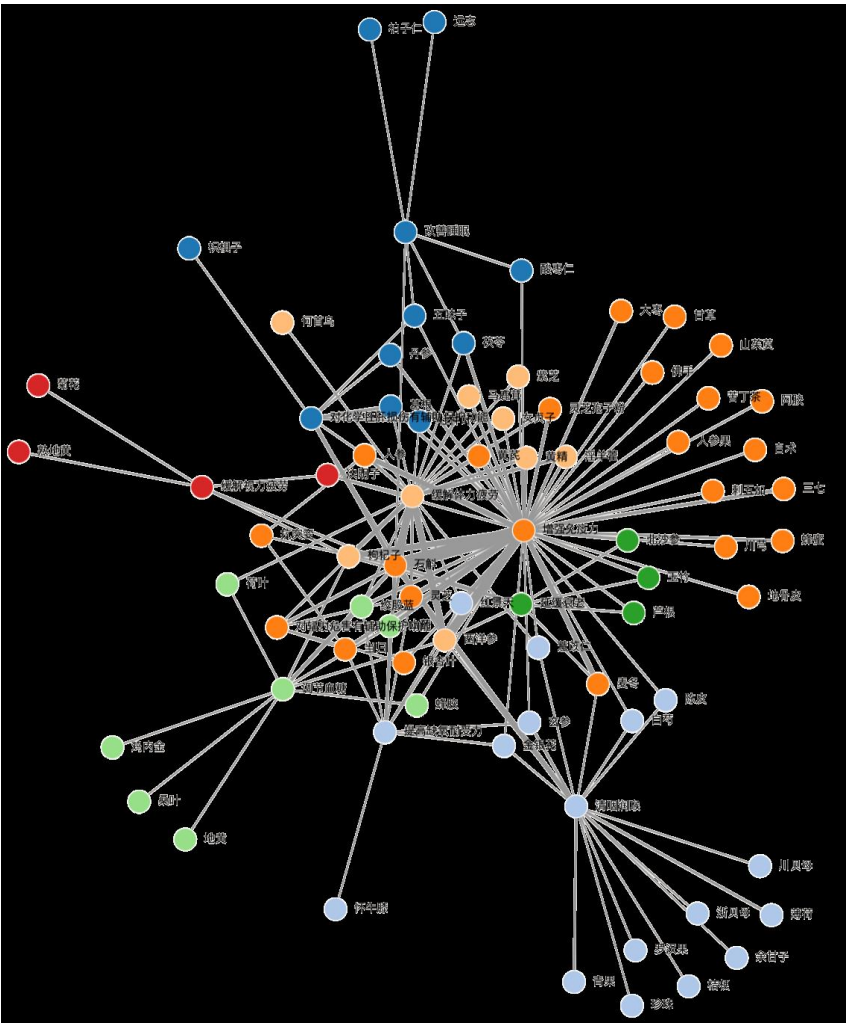


图 2 基于社团分析的含石斛保健食品保健功能和药味的关联分析

Fig. 2 Association analysis of health-care functions and traditional Chinese medicines in health products containing *Dendrobii Caulis* based on community analysis

表 3 不同保健功能及对应的主要中药

Table 3 Different health-care functions and corresponding main traditional Chinese medicines			
编号	颜色	保健功能	主要中药
1	●	改善睡眠、对化学性肝损伤有辅助保护功能	葛根、丹参、远志、五味子、茯苓、柏子仁、杜仲叶、酸枣仁、枳椇子
2	●	增强免疫力、对辐射危害有辅助保护功能、抗突变	石斛、麦冬、灵芝、银杏叶、灵芝孢子粉、阿胶、山萸肉、当归、黄芪、地骨皮、三七、白术、蜂蜜、苦丁茶、大枣、人参果、刺五加、佛手、川芎、人参、甘草
3	●	缓解体力疲劳	西洋参、枸杞子、黄精、马鹿茸、女贞子、淫羊藿、何首乌
4	●	提高缺氧耐受力、清咽润喉	红景天、珍珠、金银花、玄参、桔梗、余甘子、薏苡仁、怀牛膝、白芍、川贝母、陈皮、浙贝母、薄荷、罗汉果、青果
5	●	调节血糖	绞股蓝、山药、桑叶、荷叶、鸡内金、蜂胶、地黄
6	●	延缓衰老	玉竹、北沙参、芦根
7	●	缓解视力疲劳	决明子、熟地黄、菊花

表 4 含石斛的增强免疫力、缓解体力疲劳保健食品配方中中药频次统计 (排序前 8 位)

Table 4 Frequency statistics of traditional Chinese medicines in health products containing *Dendrobii Caulis* with enhancing immunity and alleviating physical fatigue functions (top eight)

增强免疫力			缓解体力疲劳		
中药	频数/次	占比/%	中药	频数/次	占比/%
西洋参	25	20.33	西洋参	12	27.91
枸杞子	10	8.13	枸杞子	5	11.63
麦冬	7	5.69	淫羊藿	3	6.98
人参	6	4.88	黄精	2	4.65
黄芪	5	4.07	灵芝	2	4.65
灵芝	5	4.07	马鹿茸	2	4.65
茯苓	4	3.25	人参	2	4.65
山药	4	3.25	山药	2	4.65

微苦为主, 主要归肺经、肾经和心经。说明增强免疫力和缓解体力疲劳 2 种保健功能配方中中药属性基本相似。

进一步分别对具有增强免疫力和缓解体力疲劳

功能的保健品中排序前 20 位的中药进行 Apriori 算法分析和网络分析, 以支持度>10%、置信度>50% 作为筛选条件, 得到常见中药组合和网络图, 结果如表 5 和图 3 所示。支持度表示在所有数据中关联

表 5 基于 Apriori 算法的含石斛的具有增强免疫力、缓解体力疲劳保健食品配方中常见中药的二次关联分析

Table 5 Quadratic association analysis of common traditional Chinese medicines in health products containing *Dendrobii Caulis* with enhancing immunity and alleviating physical fatigue functions based on Apriori algorithm

保健功能	原料中药组合	实例	支持度/%	置信度/%	提升度
增强免疫力	灵芝→西洋参	5	10.64	60.00	1.13
	枸杞子→西洋参	10	10.64	60.00	1.13
缓解体力疲劳	淫羊藿→西洋参	3	18.75	100.00	1.33
	灵芝→西洋参	2	12.50	100.00	1.33
	黄精→西洋参	2	12.50	100.00	1.33
	枸杞子→西洋参	5	31.25	60.00	0.80

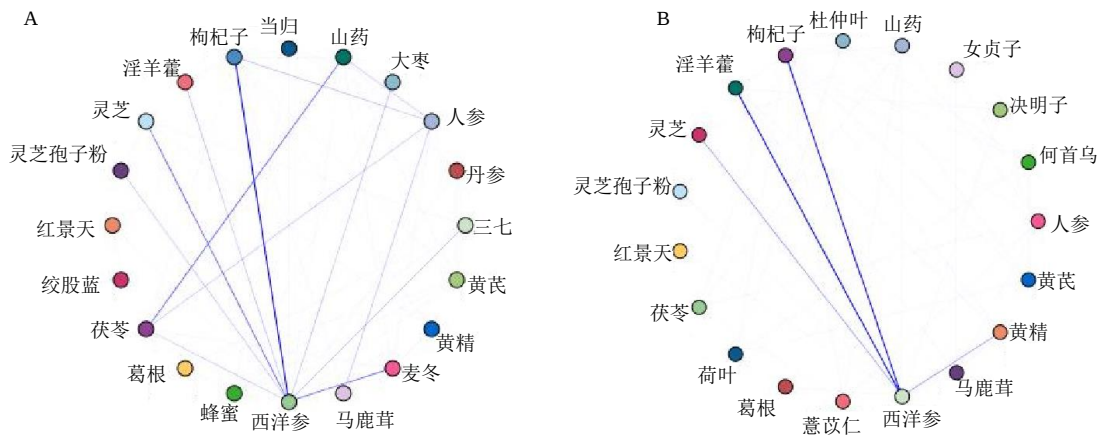


图 3 含石斛的具有增强免疫力 (A) 和缓解体力疲劳 (B) 功能保健食品配方中中药网络分析

Fig. 3 Network of common traditional Chinese medicines in health products containing *Dendrobii Caulis* with functions of enhancing immunity (A) and alleviating physical fatigue (B)

中药出现的比例；置信度表示关联中药之间联系的强度；提升度主要是用来衡量关联规则的前项与后项间的独立性，提升度的大小与相关性的强弱呈正相关^[21-23]。由表 5 可知，在增强免疫力的中药组合中，关联性较强的分别是灵芝和西洋参、枸杞子和西洋参的配伍；在缓解体力疲劳的原料中药组合中，关联性较强的是淫羊藿和西洋参、灵芝和西洋参、黄精和西洋参、枸杞子和西洋参的配伍。

为进一步揭示常见中药之间的关系，进行网络分析。从图 3 可以看出，在增强免疫力保健功能的中药组合中，枸杞子与西洋参相关性良好，同时灵芝与西洋参、茯苓与山药的相关性连接线也比较清晰，关联性较强；在缓解体力疲劳保健功能的中药组合中，西洋参与枸杞子、淫羊藿、灵芝、黄精的

关联性较强。

借助古今医案云平台 V2.2.3 数据挖掘模块中的复杂网络分析功能，基于多尺度 backbone 算法，对“中药-中药”的关联规律进行进一步分析，以反映中药的重要性及其相互关系。数据录入方法同“3.1.2”项，选择前项为“中药”，后项为“中药”，类型为“多尺度的 backbone 网络算法”，设置参数布局为 concentric、边权重为 1，提取中药组合网络，见图 4。含石斛的具有增强免疫力功能保健食品配方的复杂网络图中共有 46 味中药，核心配方为石斛、西洋参、枸杞子、人参、山药和麦冬。含石斛的具有缓解体力疲劳功能保健食品配方的复杂网络图中共有 21 味中药，核心配方为石斛、西洋参和枸杞子。

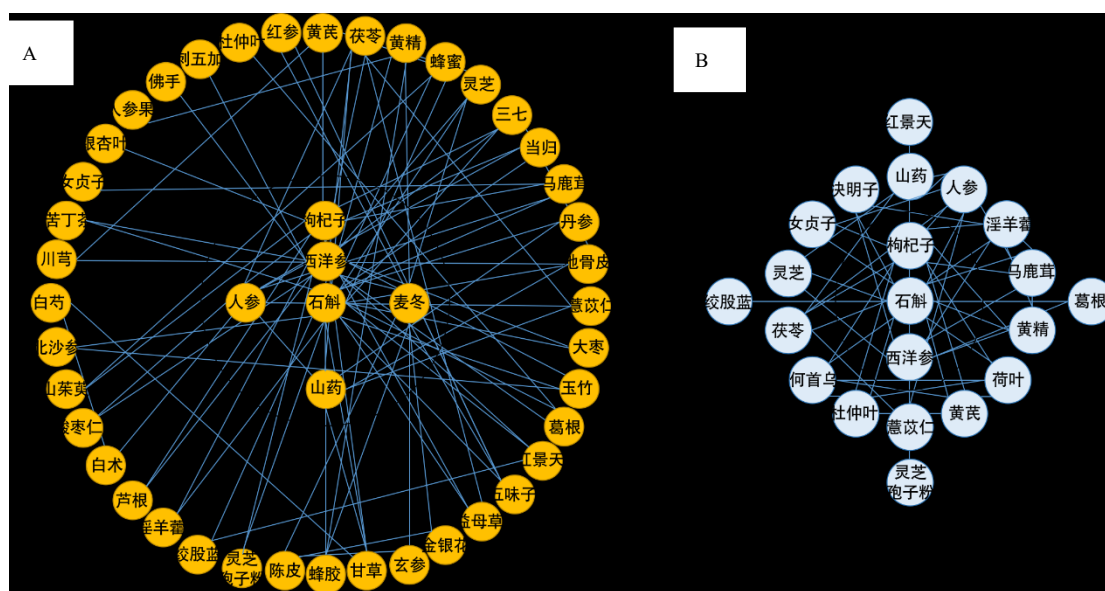


图 4 基于多尺度 backbone 算法的含石斛的具有增强免疫力 (A) 和缓解体力疲劳 (B) 保健食品配方的复杂网络分析
Fig. 4 Complex network of common traditional Chinese medicines in health products containing *Dendrobii Caulis* with functions of enhancing immunity (A) and alleviating physical fatigue (B) based on multi-scale backbone algorithm

综合以上分析结果，筛选出石斛、西洋参、人参、黄芪、枸杞子、淫羊藿、麦冬、山药、灵芝和黄精共 10 味中药进行配方。综合社团分析所得的增强免疫力和缓解体力疲劳保健食品“益气养阴”和“滋补肝肾”的治疗原则，共形成 6 个配方。参考《中国药典》2020 年版一部中药材和饮片的规定用量、现有保健食品批文、中成药中相关药味的用量，并结合传统中医古籍、药理作用研究相关文献等，设计药味的用量，配方信息见表 6。因后期拟选择候选配方 4 进行增强免疫力和缓解体力疲劳双

功能保健食品的研究与开发，故本研究选取配方 4 进行斑马鱼抑制氧化应激和炎症反应的活性评价。

3.2 保健食品候选配方 4 抑制氧化应激和炎症反应活性评价

3.2.1 最小致死浓度的筛选 AB 系斑马鱼是一种野生型斑马鱼，经过多代培育后，具有清晰的遗传背景，可用于安全性和一般活性的评价^[24]。本实验分析了候选配方 4 对 AB 系斑马鱼的最小致死浓度，并结合斑马鱼的状态，来确定给药剂量。由候选配方 4 对斑马鱼致死率的量-毒曲线（图 5）可知，候

选配方 4 的 LC_{50} 值为 966.166 mg/L。利用 SPSS (Version 25.0) 计算得到候选配方 4 的 MLC 值为 778.152 mg/L。在剂量筛选中发现, 候选配方 4 质量浓度 400~800 mg/L 下, 斑马鱼胚胎出现了鱼鳃变小、卵黄囊吸收迟滞、心包水肿形态异常等一系列畸形症状, 故实验中设定候选配方 4 低、中、高

Table 6 Candidate formulas of health products containing *Dendrobii Caulis* with functions of enhancing immunity and alleviating physical fatigue

编号	君药	臣药	佐/使药
1	石斛 (0.75 g)	西洋参 (1.5 g)	枸杞子 (6 g)
2	石斛 (0.75 g)	西洋参 (1.5 g)	黄精 (3 g)
3	石斛 (0.75 g)	西洋参 (1.5 g)	淫羊藿 (2 g)
4	石斛 (0.75 g)	黄芪 (3 g)	枸杞子 (6 g)
5	石斛 (0.75 g)	人参 (1 g)	麦冬 (2 g)
6	石斛 (0.75 g)	山药 (5 g)	灵芝 (2 g)

表 7 候选配方 4 对斑马鱼氧化应激损伤的改善作用 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 7 Effect of candidate formula 4 on oxidative stress damage in zebrafish ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·L ⁻¹)	IOD	荧光点数/个
对照	—	1 006 054.91 ± 218 675.78	375.10 ± 23.66
模型	—	2 020 931.73 ± 382 838.09 ⁺	94.40 ± 19.90 ⁺
阳性对照	—	1 376 616.90 ± 373 544.71 ⁺ *	327.10 ± 29.71 ⁺ *
候选配方 4	50	1 751 877.59 ± 242 467.23 ⁺	114.20 ± 19.58 ⁺
	100	1 788 052.99 ± 13 305.17 ⁺	192.30 ± 20.02 ⁺ *
	200	1 620 115.77 ± 143 329.08 ⁺ *	202.00 ± 14.97 ⁺ *

与对照组比较: ⁺ $P < 0.05$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$, 表 8 同

⁺ $P < 0.05$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ vs model group, same as table 8

显著增强 ($P < 0.05$), 表明造模成功。经过候选配方 4 处理后, 斑马鱼荧光强度有所降低, 表明候选配方 4 对斑马鱼的氧化应激损伤有改善作用。随着候选配方 4 浓度的提高, 斑马鱼体内荧光强度逐步减小。当浓度增加到 200 mg/L 时, 荧光强度最小, 并呈现出显著性差异 ($P < 0.05$)。

在甲硝唑诱导的 cy17 系转基因斑马鱼氧化应激模型中, 与对照组比较, 模型组斑马鱼皮肤荧光点数显著降低 ($P < 0.05$), 阳性对照组荧光点数显著增加 ($P < 0.05$)。经过候选配方 4 处理后, 斑马鱼皮肤荧光点数随着候选配方 4 浓度的升高, 荧光点数逐步增加, 中、高剂量组显著高于模型组 ($P < 0.05$), 表明候选配方 4 具有较好的抑制斑马鱼氧化

剂量分别为 50、100、200 mg/L。

3.2.2 抑制斑马鱼氧化应激活性评价 如表 7 和图 6 所示, 在 AAPH 诱导的 AB 系斑马鱼氧化应激模型中, 与对照组比较, 模型组斑马鱼体内荧光强度

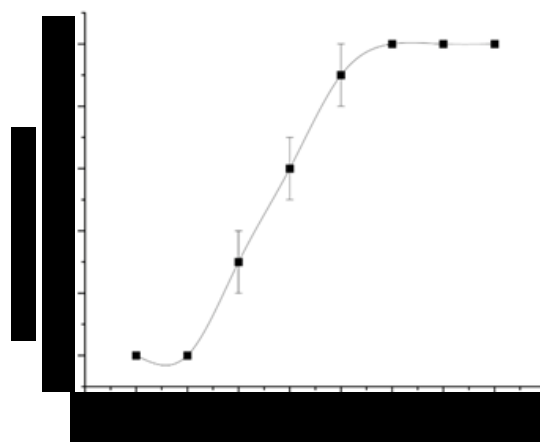
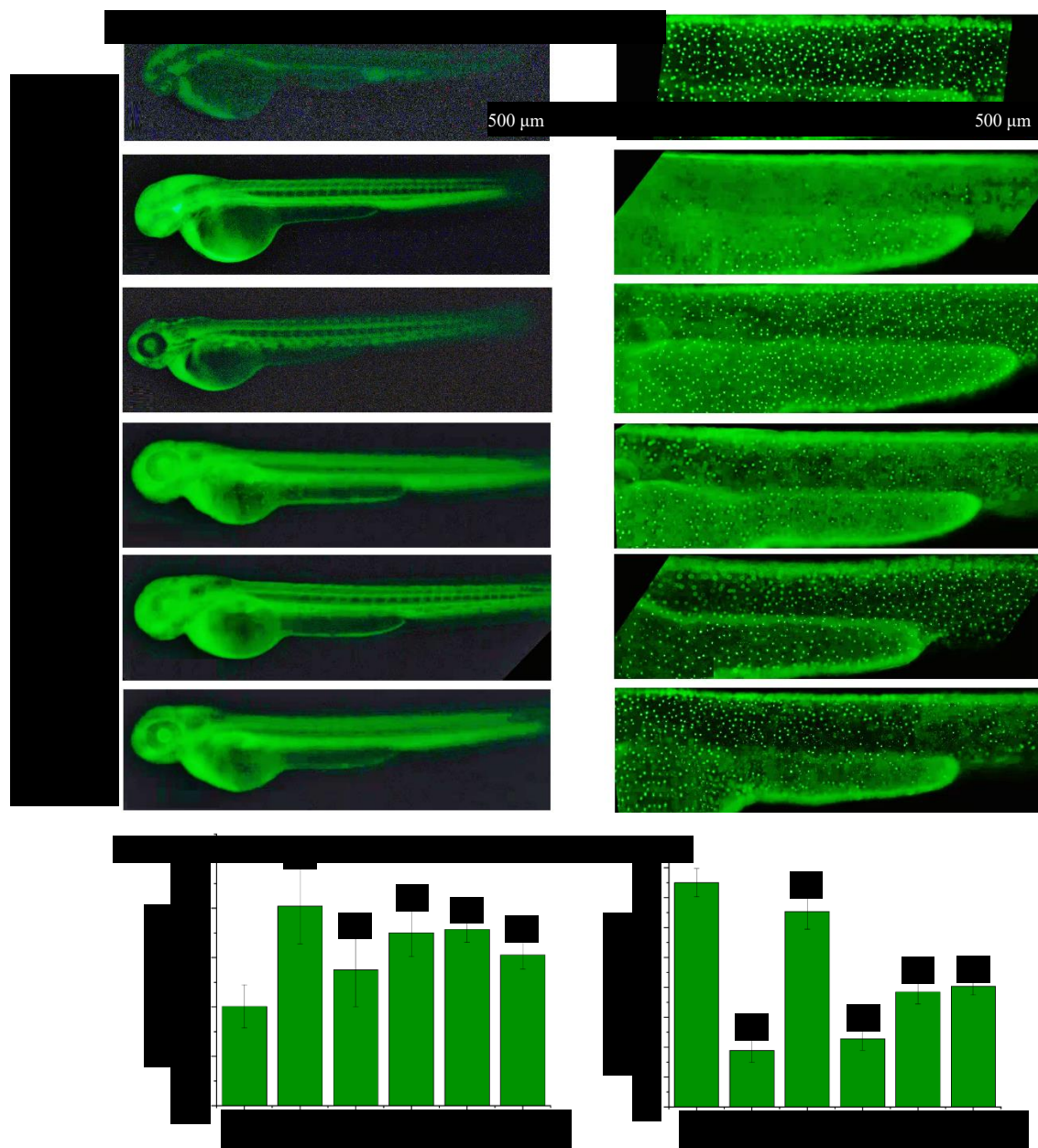


图 5 候选配方 4 斑马鱼量-毒曲线

Fig. 5 Concentration-toxicity curve of candidate formula 4 on zebrafish

应激损伤的作用。

3.2.3 抗机械损伤和抗神经炎症活性评价 候选配方 4 抗机械损伤和抗神经炎症的评价结果见表 8 和图 7。在尾部横切术导致的机械损伤炎症模型中, 相较于对照组, 模型组斑马鱼中性粒细胞和巨噬细胞迁移到机械损伤区域处的数量 (以机械损伤区域的荧光强度计) 显著升高 ($P < 0.05$), 说明斑马鱼断尾炎症模型构建成功, 机械损伤造成了斑马鱼的炎症反应。与模型组相比, 经过候选配方 4 处理后, 斑马鱼机械损伤区域处的中性粒细胞和巨噬细胞数量显著减少, 且呈剂量相关性。在硫酸铜导致的神经炎症模型中, 相较于对照组, 模型组中性粒细胞和巨噬细胞迁移到斑马鱼侧线的数量 (荧光点数量)



A、B-候选配方 4 改善 AAPH 诱导的 AB 系斑马鱼氧化应激损伤情况 C、D-候选配方 4 改善甲硝唑诱导的 cy17 系斑马鱼氧化应激损伤情况
与对照组比较: $^{+}P<0.05$; 与模型组比较: $^{*}P<0.05$, 图 7 同

A and B-candidate formula 4 improves the oxidative stress injury of AB zebrafish induced by AAPH C and D-candidate formula 4 improves the oxidative stress injury of cy17 zebrafish induced by metronidazole $^{+}P<0.05$ vs control group; $^{*}P<0.05$ vs model group, same as fig. 7

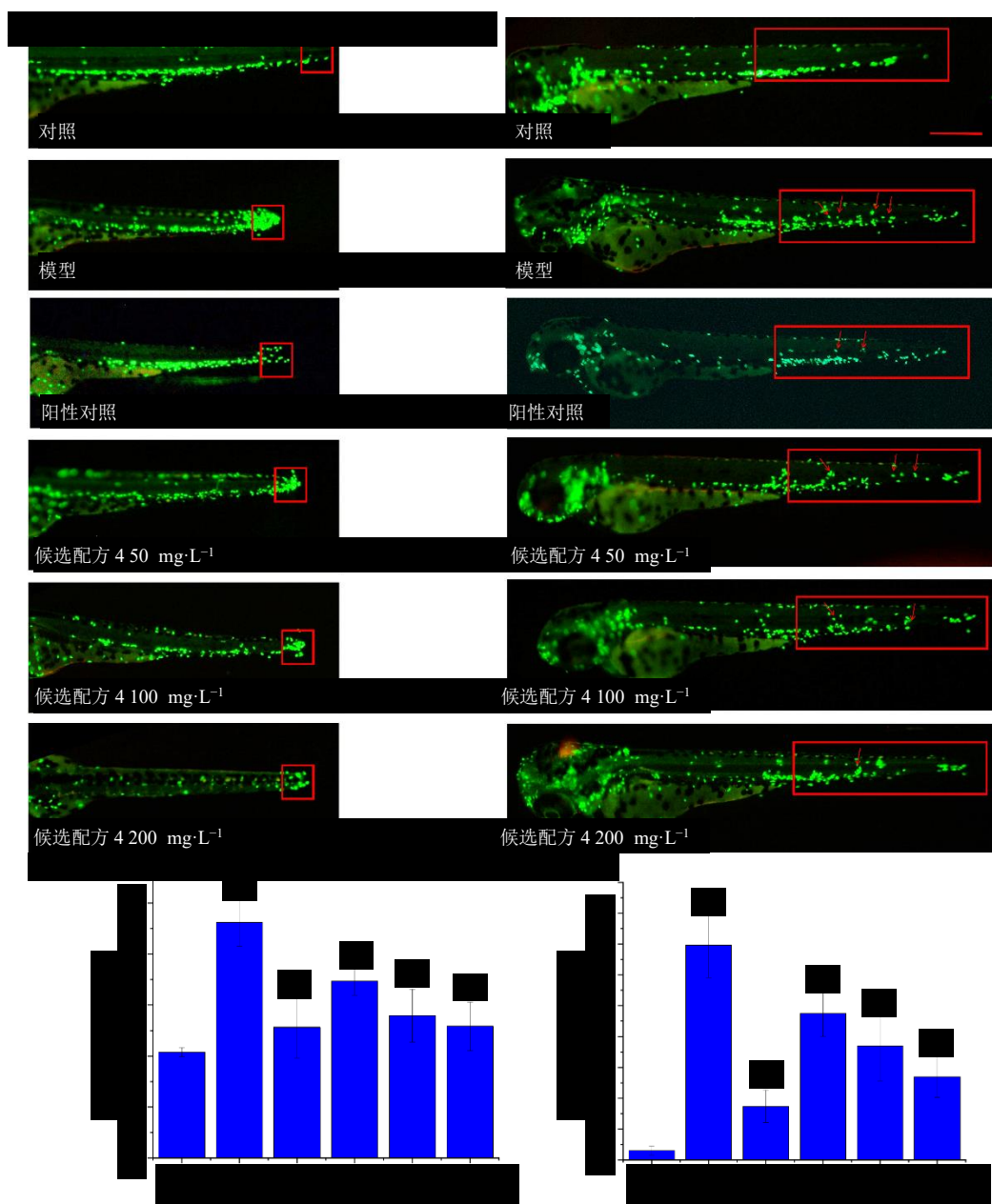
图 6 候选配方 4 对斑马鱼氧化应激损伤的改善作用 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 6 Effect of candidate formula 4 on oxidative stress damage in zebrafish ($\bar{x} \pm s, n=10$)

表 8 候选配方 4 对斑马鱼炎症反应的改善作用 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 8 Effect of the candidate formula 4 on inflammation in zebrafish ($\bar{x} \pm s, n=10$)

分组	剂量/(mg·L ⁻¹)	IOD	迁移数量/个
对照	—	207 928.01 ± 8 755.53	1.50 ± 0.71
模型	—	462 224.19 ± 46 709.52 ⁺	34.80 ± 5.27 ⁺
阳性对照	—	256 268.53 ± 59 804.75 [*]	8.70 ± 2.63 ⁺ *
候选配方 4	50	346 856.04 ± 27 694.39 ⁺ *	23.70 ± 3.65 ⁺ *
	100	279 195.53 ± 51 439.47 ⁺ *	18.50 ± 5.68 ⁺ *
	200	257 988.27 ± 47 204.36 [*]	13.50 ± 3.34 ⁺ *



A、B-候选配方 4 对机械损伤炎症的改善情况 C、D-候选配方 4 对神经炎症的改善情况

A and B-improvement of mechanical injury inflammation with candidate formula 4 C and D-improvement of neuroinflammation with candidate formula 4

图 7 候选配方 4 对斑马鱼炎症反应的改善作用 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 7 Effect of candidate formula 4 on inflammation in zebrafish ($\bar{x} \pm s, n=10$)

显著增加 ($P<0.05$), 说明硫酸铜造成了斑马鱼的炎症反应。与模型组相比, 经过候选配方 4 处理后, 斑马鱼中性粒细胞和巨噬细胞迁移到斑马鱼侧线的数量显著降低 ($P<0.05$), 且随着给药浓度的升高, 荧光点数逐步减少。表明候选配方 4 对硫酸铜造成的斑马鱼的炎症有显著的改善作用, 且与给药浓度呈正相关。以上结果说明候选配方 4 具有显著的抗炎作用。

4 讨论

本研究对国家市场监督管理总局于 2021 年 9 月 30 日前公布的含石斛的保健食品批文中的保健功能、中药及性味归经等进行统计分析。在此基础上, 引入社团分析方法, 挖掘保健功能和中药之间的关系。社团分析是复杂网络算法的一种, 社团结构是复杂系统模块性和层次性的本质表现^[8]。本研究采用社团分析“保健功能-中药”的关系, 将保健

功能和中药分为 7 个社团, 归纳为 7 种治则, 做出了中医证型的推荐, 为石斛保健食品的辨证应用提供参考。社团分析结果与中医理论有一定相关性, 表明不同保健功能可能对应相同的病机, 治则具有一致性。社团分析中也存在因病机一致某些中药属于多个社团的情况, 提示保健食品配方应考虑辨证应用, 注意中药的配伍使用。

含石斛的保健食品共涉及 11 种保健功能, 以增强免疫力和缓解体力疲劳为主。Apriori 算法是最经典的关联规则算法, 通过逐层搜索的方式迭代寻找数据库中所有项集的关系, 以形成规则^[25]。Apriori 算法在中医药领域应用广泛, 用以分析配伍规律, 挖掘数据中的内部联系^[26]。复杂网络是以网络化建模形式研究复杂现象的一种分析方法, 可以深入刻画传统中医复杂体系内部的关系和特点^[27]。本研究基于 Apriori 算法分析结果与复杂网络分析所获得的核心配方组成, 综合药味频数统计分析情况, 筛选出核心药味石斛、西洋参、人参、黄芪、枸杞子、淫羊藿、麦冬、山药、灵芝和黄精 10 种中药进行配伍, 得到 6 个候选配方, 并选取其中之一进行功能评价。

从传统中医理论来看, 候选配方 4 中铁皮石斛滋阴、清热生津为君药, 扶正同时祛邪; 黄芪补气升阳、生津养血、利水; 枸杞子补肝肾、益精, 二者为臣药, 协同辅助铁皮石斛扶持正气。现代医学研究也证实铁皮石斛、枸杞子和黄芪均具有增强免疫力^[28-30]、缓解体力疲劳^[31-33]的作用。其中, 铁皮石斛含有多糖、黄酮和生物碱等多种化学成分^[34]。以往认为, 多糖是主要药效成分, 常用作品质评价的重要指标。随着研究的深入, 发现联苕类、黄酮类成分具有抗炎、抗氧化、提高免疫等作用^[35]。提高机体免疫力、缓解体力疲劳的关键在于抑制机体氧化应激反应和炎症反应。近年来, 斑马鱼作为模式生物在食品研发、药物研发、毒性和有效性评价及疾病模型建立等方面应用广泛^[36]。本实验采用 AAPH 诱导的 AB 系转基因斑马鱼和甲硝唑诱导的 cy17 系转基因斑马鱼氧化应激模型对候选配方 4 进行活性评价, 发现其具有较好的抗氧化活性。在硫酸铜诱导的神经炎症模型和尾部横切术造模的机械损伤炎症模型中, 候选配方 4 可显著缓解 2 种模型斑马鱼的炎症反应, 具有良好的抗炎活性。

综上所述, 本研究结合关联分析和复杂网络分析等算法探讨石斛保健食品的配方规律, 构建了“保

健功能-中药-中药”网络, 得到石斛增强免疫力和缓解体力疲劳保健食品配方中的核心药对和配方, 为后期配方筛选提供了思路。本实验建立的斑马鱼增强免疫力和抗疲劳功能评价模型造模周期短、检测指标科学合理、客观、灵敏易测。候选配方 4 具有良好的抑制氧化应激和抗炎作用, 说明机器学习算法指导配方的合理性, 为保健食品活性评价提供新的思路 and 方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [2] 肖培根. 绿药觅踪 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 443-445.
- [3] 方悦, 丰志培, 唐梦雪. 专利视角下霍山石斛产业链的 SWOT 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3775-3782.
- [4] 蔡夏苗, 贺行理商, 陆婷婷, 等. 基于社会网络分析法的铁皮石斛产品现状分析 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 191-196.
- [5] 郭文韬, 张永萍, 徐剑, 等. 基于 CFDA 数据库分析铁皮石斛产品开发研究 [J]. 吉林中医药, 2016, 36(5): 517-520.
- [6] 陈素红, 颜美秋, 吕圭源, 等. 铁皮石斛保健食品开发现状与进展 [J]. 中国药学杂志, 2013, 48(19): 1625-1628.
- [7] 高婉卿, 程宁, 李力松, 等. 机器学习在方剂研究中的应用概述 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(6): 131-137.
- [8] 刘欣源, 李敬华, 王映辉, 等. 基于社团分析对中医辨治原发性肝癌经验的讨论 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(12): 4360-4366.
- [9] 齐晓甜, 赵春媛, 张家祥, 等. 中药类保健食品增强免疫力功能评价现状和研究策略 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 875-879.
- [10] Kim S H, Kim H. Inhibitory effect of astaxanthin on oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction — A mini-review [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1137.
- [11] 马乐乐, 林俊芝, 刘海燕, 等. 抗疲劳高频药物保健作用的精准定位与分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3608-3616.
- [12] Liu Z N, Wang X F, Li L, et al. Hydrogen sulfide protects against paraquat-induced acute liver injury in rats by regulating oxidative stress, mitochondrial function, and inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6325378.
- [13] Germolec D R, Shipkowski K A, Frawley R P, et al. Markers of inflammation [J]. *Methods Mol Biol*, 2018,

- 1803: 57-79.
- [14] 段秀英, 马瑞娇, 张云, 等. 斑马鱼炎症模型及其在中药抗炎领域的应用 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1573-1580.
- [15] 赵崇军, 田敬欢, 王金凤, 等. 斑马鱼在中药研究中的应用进展 [J]. 中草药, 2015, 46(17): 2635-2648.
- [16] 王建, 张冰. 临床中药学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [17] 颜美秋, 陈素红, 吕圭源. 石斛“厚肠胃”相关功效药理学研究及应用进展 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3918-3924.
- [18] 何流, 刘鹏, 邱模炎. 甘味药在张仲景治疗虚劳病中的应用探析 [J]. 中医杂志, 2018, 59(10): 890-892.
- [19] 戴瑶瑶, 祝峻峰. 失眠“从肝论治”刍议 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(27): 3025-3028.
- [20] 拜思琼, 黎晨, 何俊霞, 等. 多糖的辐射防护作用机制研究 [J]. 甘肃科技纵横, 2021, 50(3): 29-32.
- [21] 赵洪英, 蔡乐才, 李先杰. 关联规则挖掘的 Apriori 算法综述 [J]. 四川理工学院学报: 自然科学版, 2011, 24(1): 66-70.
- [22] Han J W, Kamber M. *Data Mining Concepts and Techniques* [M]. 3rd ed. San Francisco: Morgan Kaufmann, Elsevier, 2011: 248-254.
- [23] 张磐, 丁冷允, 姜宁, 等. 基于支持度-置信度-提升度的配网自动化系统数据挖掘算法及应用 [J]. 电测与仪表, 2019, 56(10): 62-68.
- [24] Li A L, Shen T, Wang T, *et al.* Novel diterpenoid-type activators of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway and their regulation of redox homeostasis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141: 21-33.
- [25] 亓文娟, 晏杰. 关联规则挖掘在超市中的应用研究 [J]. 吉林师范大学学报: 自然科学版, 2013, 34(2): 138-141.
- [26] 杨蒋伟, 梁文杰, 林晨, 等. 基于 Apriori 算法和复杂网络分析刘兰英治疗抑郁症用药规律 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(23): 131-134.
- [27] Gonzalez M, Barabasi A. Complex networks—From data to models [J]. *Nat Phys*, 2007, 3(4): 224-225.
- [28] Xie S Z, Liu B, Zhang D D, *et al.* Intestinal immunomodulating activity and structural characterization of a new polysaccharide from stems of *Dendrobium officinale* [J]. *Food Funct*, 2016, 7(6): 2789-2799.
- [29] 孙玉姣, 高润凝, 崔湘怡, 等. 枸杞多糖及其硫酸化产物的免疫调节活性 [J]. 陕西科技大学学报, 2020, 38(1): 44-49.
- [30] 李树颖, 秦雪梅, 李科. 黄芪多糖免疫调节作用及其机制研究进展 [J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(5): 685-689.
- [31] 赵文晓, 李军山, 张亚楠, 等. 黄芪多糖对脾虚水湿不化模型大鼠抗疲劳能力的影响 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1320-1321.
- [32] 郝文丽, 陈志宝, 赵蕊, 等. 枸杞多糖对亚健康小鼠免疫功能及抗疲劳作用的影响 [J]. 中国生物制品学杂志, 2015, 28(7): 693-697.
- [33] Wei W, Li Z P, Zhu T, *et al.* Anti-fatigue effects of the unique polysaccharide marker of *Dendrobium officinale* on BALB/c mice [J]. *Molecules*, 2017, 22(1): E155.
- [34] 孙恒, 胡强, 金航, 等. 铁皮石斛化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11): 225-234.
- [35] Chen W H, Lu J, Zhang J H, *et al.* Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and quality control of *Dendrobium officinale* Kimura et Migo. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 149(1): 35-48.
- [36] 郭胜亚, 朱晓宇, 周佳丽, 等. 斑马鱼在功能性食品研究中的应用进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(1): 143-147.

[责任编辑 潘明佳]