

• 数据挖掘与循证医学 •

基于数据挖掘和网络药理学的淫羊藿保健品组方规律及主要保健功能研究

刘永铭^{1,2}, 刘树森³, 熊轶喆^{1,2}, 沈知彼^{1,2}, 王翔^{1,2}, 齐卓操⁴, 詹红生^{1,2*}, 杜国庆^{1,2*}

1. 上海中医药大学附属曙光医院 石氏伤科医学中心, 上海 201203

2. 上海市中医药研究院骨伤科研究所, 上海 201203

3. 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

4. 上海中医药大学中医学院, 上海 201203

摘要: **目的** 通过数据挖掘、网络药理学及分子对接技术分析含淫羊藿的保健食品的组方规律并对其潜在的机制进行研究。**方法** 通过检索国家市场监督管理总局及药智网含淫羊藿的保健食品, 采用频数统计和关联规则等方法分析基本信息及组方规律。通过检索 TCMSP 等数据库、整理相关文献获得淫羊藿相关化学成分及潜在靶点; 根据保健功能频次分析结果, 从 GeneCards 等数据库中筛选相关的潜在靶点信息; 借助 R 语言相关软件包、String 数据库、Cytoscape 软件等筛选出关键成分和关键靶点。随后进行蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络分析, 根据度 (degree) 值筛选出核心靶点, 并进行基因本体 (gene ontology, GO) 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。最后, 利用分子对接技术验证核心靶点和关键成分的作用亲和力。**结果** 筛选纳入 501 种含淫羊藿保健食品。剂型以胶囊剂为主; 保健功能频次排名前 3 的分别为缓解体力疲劳 (343 次)、有助于增强免疫力 (140 次)、有助于改善骨密度 (87 次); 涉及 116 种中药, 以补虚药为主, 四气以温为主, 五味以甘为主, 归经以肾经为主。获得淫羊藿有效成分 139 个、靶基因 1677 个, 获得体力疲劳相关潜在靶点 849 个、免疫力相关潜在靶点 2076 个、骨质疏松相关潜在靶点 1440 个; 将淫羊藿和主要保健功能的靶基因取交集, 得到淫羊藿缓解体力疲劳关键靶点 227 个、有助于增强免疫力关键靶点 358 个、有助于改善骨密度关键靶点 332 个; 淫羊藿通过激活活性的正向调节等过程及磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等信号通路起到缓解体力疲劳的作用, 通过细胞因子产生的正向调节等过程及 Th17 细胞分化等信号通路起到增强免疫力的作用, 通过对肽的反应等过程及 PI3K/Akt 等信号通路起到改善骨密度的作用。分子对接结果提示淫羊藿的关键成分与核心靶点能自发稳定地结合。**结论** 通过数据挖掘、网络药理学和分子对接研究, 分析了含淫羊藿的保健食品相关信息, 初步揭示淫羊藿主要保健功能的潜在靶点与机制通路, 为淫羊藿后续产品的研发提供了理论依据。

关键词: 淫羊藿; 保健品; 数据挖掘; 网络药理学; 缓解体力疲劳; 增强免疫力; 改善骨密度; 淫羊藿苷; 朝藿定 A

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)06-2027-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.024

Formulation rules and main health functions of health products containing *Epimedium Folium* based on data mining and network pharmacology

LIU Yongming^{1,2}, LIU Shusen³, XIONG Yizhe^{1,2}, SHEN Zhibi^{1,2}, WANG Xiang^{1,2}, QI Zhuocao⁴, ZHAN Hongsheng^{1,2}, DU Guoqing^{1,2}

1. Shi's Center of Orthopedics and Traumatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Institute of Traumatology & Orthopedics, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

收稿日期: 2024-01-05

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174403, 82074466); 上海市慢性筋骨病临床医学研究中心 (20MC1920600); 上海市临床重点专科“中医骨伤科” (shslczdzk03901); 全国中医学流派传承工作室第二轮建设项目“石氏伤科”; 上海高水平地方高校“慢性筋骨病损研究与转化”创新团队 (沪教委人 [2022]3 号); 海派中医流派传承延伸计划 (ZY(2021-2023)-0209-02); 詹红生全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (2022-75)

作者简介: 刘永铭, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为慢性筋骨病损防治研究。E-mail: zyylym@outlook.com

***通信作者:** 杜国庆, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为慢性筋骨病损防治研究。E-mail: 530427540@qq.com

詹红生, 教授, 博士生导师, 研究方向为慢性筋骨病损防治研究。E-mail: zhanhongsheng2010@163.com

3. School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 50076, China

4. School of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To analyze the formulation rules of health products containing Yingyanghuo (*Epimedii Folium*) and investigate their potential mechanisms through data mining, network pharmacology, and molecular docking technology. **Methods** Health products containing *Epimedii Folium* from the State Administration for Market Regulation and Yaozhi.com were systematically searched. Basic information and prescription rules were analyzed using methods such as frequency statistics and association rules. *Epimedii Folium*-related chemical components and potential targets were obtained by searching TCMS and other databases and reviewing pertinent literature. Based on the results of health function frequency analysis, relevant potential target information was screened from databases such as GeneCards. Utilizing R language, related software packages, String database, and Cytoscape software, key components and targets were identified. Subsequently, protein-protein interaction (PPI) network analysis was conducted, core targets were identified based on degree values, and gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed. Finally, molecular docking technology was employed to verify the affinity of the core target and key components. **Results** A total of 501 health foods containing *Epimedii Folium* were screened and included. The predominant dosage forms were capsules. The top three most frequently addressed health care functions were relieving physical fatigue (343 times), enhancing immunity (140 times), and improving bone density (87 times). Involving 116 types of traditional Chinese medicines, mainly tonics, with a focus on warmth, sweetness, and distribution along the kidney meridian. A total of 139 active ingredients and 1 677 target genes of *Epimedii Folium* were screened. There were 849 potential targets related to physical fatigue, 2 076 related to immunity, and 1 440 related to osteoporosis. Through the intersection of *Epimedii Folium* and target genes related to major health functions, 227 key targets for relieving physical fatigue, 358 for enhancing immunity, and 358 for improving bone health were obtained. Additionally, there were 332 key targets for bone density. *Epimedii Folium* utilizes processes such as positive regulation of kinase activity and phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathways to alleviate physical fatigue, enhance immunity through processes such as positive regulation of cytokine production and pathways such as Th17 cell differentiation, and improve bone density through processes such as response to peptides and pathways such as PI3K/Akt. Molecular docking results also suggest that the key components of *Epimedii Folium* can bind spontaneously and stably to the core target. **Conclusion** Through data mining, network pharmacology, and molecular docking research, this study analyzed information on health products containing *Epimedii Folium*, revealing potential targets and mechanism pathways. These findings provide a theoretical basis for the development of subsequent *Epimedii Folium* products.

Key words: *Epimedii Folium*; health product; data mining; network pharmacology; relieving physical fatigue; enhancing immunity; improving bone density; icariin; asauridin A

淫羊藿又名“仙灵脾”，为小檗科淫羊藿属 *Epimedium* Linn.植物，可用于保健食品的物品^[1]，性温，味辛、甘，归肝、肾经，具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效^[2]。淫羊藿中主要的化学成分包括黄酮类、木脂素类、多糖类、生物碱类、苯酚苷类、挥发油类、色原酮、蒽醌、鞣质、倍半萜、甾醇等^[3]。淫羊藿的现代药理学研究主要集中在免疫系统、内分泌系统、生殖功能等方面，发现淫羊藿及其主要成分在增强免疫功能、抗氧化、抗衰老、保护心脑血管、抑制破骨细胞、促进成骨细胞生长等方面有显著作用^[4-10]。在淫羊藿保健食品的研究中，发现其具有增强免疫力和缓解体力疲劳的功能^[11]。同时研究发现，淫羊藿在增强骨密度的保健食品中占据重要地位^[12]。

近年来，国家出台一系列的政策法规，对保健食品进行了系统化规范，促进保健食品市场良性发

展。为了更加明确地解析淫羊藿保健品组方规律，探究淫羊藿保健功能的作用机制，本研究以含淫羊藿的保健食品为研究对象，运用数据挖掘、网络药理学及分子对接技术研究含淫羊藿保健食品的组方规律及其主要保健功能的作用机制，以期对淫羊藿相关产品的研发提供理论依据与参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源及检索方法

本研究以“淫羊藿”“仙灵脾”为检索词，检索国家市场监督管理总局特殊食品信息查询平台 (<http://ypzxs.gsxt.gov.cn/specialfood/#/food>) 及药智网 (<https://db.yaozh.com/>)，检索截至时间为2023年12月25日。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①明确保健功能的保健食品；②

保健功能符合《允许保健食品声称的保健功能目录非营养素补充剂(2023年版)》(https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/tssps/aar/2023/art_491d5c9de75e425c8cd0203027af1d93.html); ③明确主要原料的保健食品; ④同一产品, 不同剂型, 纳入1条, 保留不同剂型; ⑤同一产品, 不同浓度, 纳入1条; ⑥重复注册的保健食品, 纳入最后注册数据。

1.2.2 排除标准 ①未明确保健功能的保健食品; ②未明确适宜人群的保健食品。

1.3 数据规范化

①保健功能参考《允许保健食品声称的保健功能目录非营养素补充剂(2023年版)》进行规范, 如“抗疲劳”“本品经动物实验评价, 具有缓解体力疲劳保健功能”统一归类为“缓解体力疲劳”, “免疫调节”“增强免疫力”统一归类为“有助于增强免疫力”。②原料提取物统一规范为中药原料, 参考《中国药典》2020年版及《中华本草》对中药名称、功效、性味归经、剂型进行规范, 如“淫羊藿提取物”“仙灵脾”统一规范为“淫羊藿”, “淮山药”统一规范为“山药”。③剔除配方中的辅料及化学成分, 如“硫酸软骨素钠”“氨基葡萄糖盐酸盐”“葡萄糖酸锌”。④参考常见不适宜人群, 进行不适宜人群数据规范, 如“未成年”统一规范为“少年儿童”, “妊娠期妇女”统一规范为“孕妇”。

1.4 数据库构建

采取双人背靠背独立录入方法, 且双人背靠背核对后, 参考数据规范化原则对数据进行规范, 分别将产品名称、注册年份、剂型、主要原料、保健功能、适宜人群、不适宜人群统一录入 IBM SPSS Statistics 23.0、中医传承计算平台 V3.5, 由第3人进行数据的整合和处理, 确保数据准确, 形成含淫羊藿的保健食品数据库。

1.5 组方规律分析

①采用中医传承计算平台 V3.5 软件中的中药分析模块, 对中药频次、功效、四气、五味、归经进行分析; 使用方剂分析模块, 进行组方规律分析。②采用 IBM SPSS Statistics 23.0 分析剂型、保健功能、适宜人群与不适宜人群。

1.6 网络药理学研究

1.6.1 淫羊藿活性成分及靶点的收集与筛选 以“淫羊藿”为关键词, 在 TCMSP 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)、SymMap 数据库 (<http://www.symmap.org/>)、TCMID 数据库 ([\[group/TCMID/\]\(https://bidd.group/TCMID/\)\)、HERB 数据库 \(<http://herb.ac.cn/>\)、ETCM 数据库 \(<http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/>\)、HIT 数据库 \(<http://hit2.badd-cao.net/>\)、TCMIP 数据库 \(<http://www.tcmip.cn/TCMIP/index.php/>\) 中检索收集淫羊藿的化学成分和作用靶点信息, 在中国知网、PubMed 等网站检索淫羊藿相关文献补充上述数据库未收录的化学成分和作用靶点信息。删除重复的化学成分, 收录不完整的信息通过化学专业数据库 \(<https://orgchem.csdb.cn>\) 和 PubChem 数据库 \(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>\) 进行补充。使用 SwissTargetPrediction 平台 \(<http://www.SwissTargetPrediction.ch/>\) 获取淫羊藿活性成分的作用靶点, 整理删除重复靶点后, 通过 Uniprot 数据库 \(<https://www.uniprot.org/>\) 获得标准化基因名。](https://bidd.</p></div><div data-bbox=)

1.6.2 保健功能潜在靶点的筛选 以“1.5”项数据挖掘研究得到的最主要的保健功能作为关键词, 分别在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、PathCards 数据库 (<https://pathcards.genecards.org/>)、DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>) 检索与保健功能相关的疾病蛋白靶点。将上述数据库中收集到的靶点合并去重后, 通过 Uniprot 数据库获得标准化基因名, 作为保健功能潜在靶点。

1.6.3 淫羊藿保健功能关键靶点的获取 将淫羊藿活性成分潜在靶点与保健功能潜在靶点取交集获得共同靶点, 作为淫羊藿保健功能的关键靶点。使用 R 语言的 VennDiagram 软件包^[13]绘制韦恩图, 获得淫羊藿保健功能交集靶点图。

1.6.4 蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建及核心靶点筛选 将淫羊藿保健功能关键靶点基因导入 STRING 网站 (<https://cn.string-db.org/>), 选择蛋白种类为“homo sapiens”, 设置 required score 为 medium confidence (0.400), 并去除游离节点, 在线预测各基因间的相互关系。使用 Cytoscape 3.10.0 软件中的 CytoHubba 插件^[14]对 PPI 网络进行可视化, 然后根据度 (degree) 值大小筛选核心靶点。

1.6.5 基因本体 (gene ontology, GO) 功能注释和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 信号通路富集分析 使用 R 语言的 clusterProfiler^[15]软件包, 对淫羊藿保健功能关键靶点基因分别进行 GO 生物学过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞成分 (cellular component, CC)

分析和 KEGG 信号通路富集分析, 借助 ggplot2 软件包^[16]进行可视化处理。

1.6.6 分子对接验证 结合实验结果并参考现有文献, 选取淫羊藿中含量最高和最主要的成分, 从 PubChem 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>) 中下载相应的 sdf 格式文件。从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 和 Uniprot 数据库 (<http://www.uni-prot.org/>) 下载核心靶点的高解析精度 (<0.250 nm) 蛋白质三维结构数据; 通过去除原始配体、去除水分子、分离蛋白质、添加氢原子对蛋白质三维结构进行优化。将筛选的关键成分和核心靶点信息输入 AutoDock Vina 2.0 (美国加州分子生物学斯克里普斯研究所) 软件, 进行分子对接, 结合能负值越大, 对接构象越稳定, 自发结合能力越强。

2 结果

通过检索共得到 553 种含淫羊藿的保健食品,

其中国产保健食品 544 种, 进口保健食品 9 种; 根据纳入与排除标准, 剔除重复注册 35 种, 未明确保健功能 3 种, 未明确适宜人群 4 种, 同一厂家不同浓度相同剂型 1 种, 同一厂家同一产品不同剂型 9 种, 共计 501 种保健食品纳入统计分析, 其中剂型共计 510 种, 主要原料单独为淫羊藿的 17 种。

2.1 中药频次及药性统计分析

纳入的 501 种保健食品涉及 116 种中药原料, 共计频次为 2 341 次, 使用频次 ≥ 40 次的分别为淫羊藿 (501 次)、枸杞子 (255 次)、人参 (159 次)、西洋参 (118 次)、鹿茸 (104 次)、黄芪 (92 次)、黄精 (80 次)、山药 (58 次)、红景天 (48 次)、骨碎补 (44 次)、杜仲 (42 次)、茯苓 (42 次)、刺五加 (40 次)。将使用频次大于 20 次的中药作为高频原料, 共计 26 味, 具体结果见表 1。

表 1 含淫羊藿的保健食品配方中原料频数统计 (频次 >20)

Table 1 Frequency statistics of raw materials in health foods containing *Epimedii Folium* (frequency > 20)

序号	原料名称	频次	使用频率/%	序号	原料名称	频次	使用频率/%
1	淫羊藿	501	100.00	14	熟地黄	36	7.19
2	枸杞子	255	50.90	15	蜂蜜	33	6.59
3	人参	159	31.74	16	巴戟天	33	6.59
4	西洋参	118	23.55	17	山茱萸	32	6.39
5	鹿茸	104	20.76	18	桑椹	28	5.59
6	黄芪	92	18.36	19	肉桂	28	5.59
7	黄精	80	15.97	20	当归	26	5.19
8	山药	58	11.58	21	大枣	25	4.99
9	红景天	48	9.58	22	葛根	24	4.79
10	骨碎补	44	8.78	23	五味子	24	4.79
11	杜仲	42	8.38	24	菟丝子	22	4.39
12	茯苓	42	8.38	25	补骨脂	22	4.39
13	刺五加	40	7.98	26	灵芝	22	4.39

中药功效分类包括补虚药 (1 893 次)、收涩药 (83 次)、活血化瘀药 (83 次)、利水渗湿药 (50 次)、安神药 (35 次)、温里药 (34 次)、解表药 (31 次)、平肝熄风药 (30 次)、清热药 (20 次)、止血药 (15 次)、消食药 (11 次)、祛风湿药 (11 次)、理气药 (10 次)、化湿药 (7 次)、化痰止咳平喘药 (3 次)、泻下药 (3 次), 共计 16 个种类。四气以温 (1 342 次)、平 (644 次) 为主; 五味以甘 (2 052 次)、苦 (736 次) 为主; 归经以肾经 (1 860 次)、肝经 (1 401 次)、肺经 (837 次) 为主, 具体见图 1。

2.2 剂型

纳入的含淫羊藿的保健食品中, 涉及 9 种剂型, 以胶囊 (291 次)、酒剂 (89 次) 为主, 也包括片剂 (69 次)、口服溶液 (30 次)、茶剂 (11 次)、颗粒 (10 次)、丸剂 (6 次)、煎膏 (2 次)、散剂 (2 次)。

2.3 保健功能

纳入的 501 种保健食品各保健功能出现的频次共计 618 次, 其中频次 ≥ 80 的分别为缓解体力疲劳 (343 次)、有助于增强免疫力 (140 次)、有助于改善骨密度 (87 次), 具体见图 2。

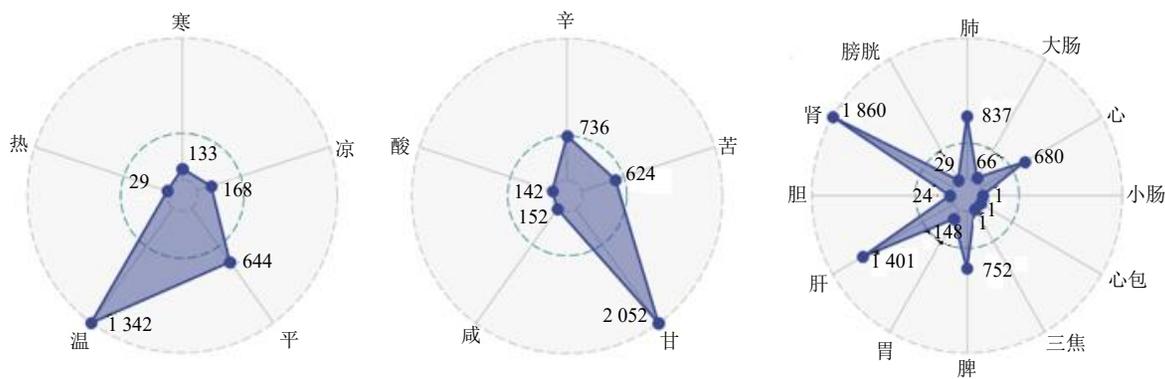


图1 含淫羊藿的保健食品配方中原料四气、五味、归经雷达图

Fig. 1 Radar plot of four qi, five flavors, meridian distribution of raw materials in health foods containing *Epimedium Folium*

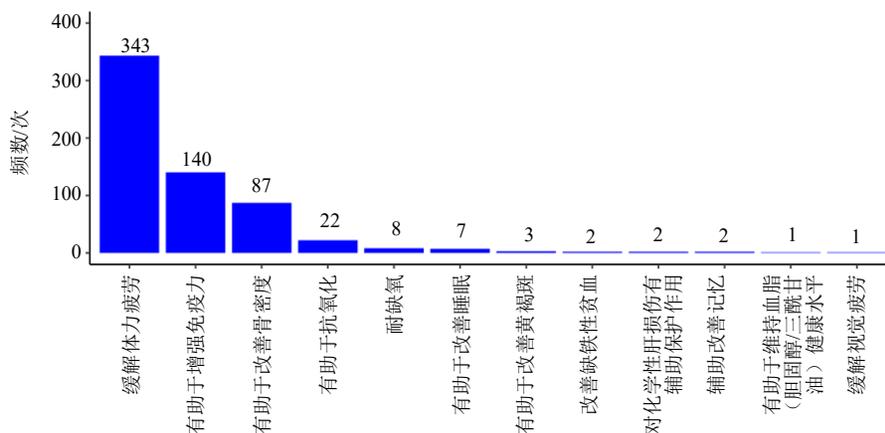


图2 含淫羊藿的保健食品的保健功能频数统计

Fig. 2 Frequency statistics of health-care functions of health foods containing *Epimedium Folium*

2.4 适宜人群与不适宜人群

纳入的 501 种保健食品适宜人群累计 618 次，包括易疲劳者 (343 次)、免疫力低下者 (140 次)、中老年人 (112 次)、睡眠状况不佳者 (7 次)、处于缺氧环境者 (6 次)、有黄褐斑者 (3 次)、需改善记忆者 (2 次)、有化学性肝损伤危险者 (2 次)、营养性贫血者 (1 次)、血脂偏高者 (1 次)、缺铁性贫血者 (1 次)。不适宜人群累计 1 433 次，包括少年儿童 (501 次)、孕妇 (412 次)、乳母 (366 次)、酒精过敏者 (49 次)、肝肾功能不全者 (23 次)、心脑血管疾病患者 (22 次)、妇科肿瘤患者 (11 次)、有妇科肿瘤家族病史者 (11 次)、慢性腹泻者 (9 次)、肝病家族史者 (6 次)、月经过多者 (5 次)、蜂产品过敏者 (3 次)、糖尿病患者 (2 次)、妇女 (2 次)、过敏体质者 (2 次)、花粉过敏者 (2 次)、月经期妇女 (2 次)、失眠者 (1 次)、肾功能不全者 (1 次)、食用真菌过敏者 (1 次)、有出血倾向者 (1 次)、异

体蛋白过敏者 (1 次)。

2.5 含淫羊藿的保健食品及不同保健功能的保健食品中核心原料组合

因单味淫羊藿不具有分析价值，故剔除单味淫羊藿组成的保健食品，共纳入 484 种含淫羊藿保健食品。使用中医传承计算平台 V3.5 方剂分析-关联规则模块，设置支持度为 48、置信度为 0.7，进行关联规则分析，见表 2；同时使用网络拓扑模块绘制原料关系图，见图 3-a。其中，缓解体力疲劳的保健食品共计 335 种，使用中医传承计算平台 V3.5 方剂分析-关联规则模块，设置支持度为 45，置信度为 0.65，进行关联规则分析，见表 2；同时使用网络拓扑模块绘制原料关系图，见图 3-b。有助于增强免疫力的保健食品共计 137 种，使用中医传承计算平台 V3.5 方剂分析-关联规则模块，设置支持度为 10，置信度为 0.75，进行关联规则分析，见表 2；同时使用网络拓扑模块绘制药物关系图，见图 3-c。有助于改

表 2 含淫羊藿的保健食品及其不同保健功能的保健食品中高频原料关联规则分析

Table 2 Analysis of association rules of high-frequency raw materials in health foods containing *Epimedii Folium* and health foods with different health functions

关联规则	前项	后项	频数	置信度	关联规则	前项	后项	频数	置信度	
含有淫羊藿	枸杞子	淫羊藿	254	1	缓解体力疲劳	山药	淫羊藿	51	1	
	人参	淫羊藿	159	1		枸杞子、山药	淫羊藿	51	1	
	西洋参	淫羊藿	118	1		枸杞子、黄芪	淫羊藿	50	1	
	人参	淫羊藿	111	0.7		黄芪	枸杞子	50	0.68	
	枸杞子、人参	淫羊藿	111	1		淫羊藿、山药	枸杞子	45	0.88	
	鹿茸	淫羊藿	99	1		黄精	枸杞子	45	0.70	
	黄芪	淫羊藿	92	1		枸杞子、黄精	淫羊藿	45	1	
	黄精	淫羊藿	80	1		有助于增强免疫力	枸杞子	淫羊藿	84	1
	枸杞子、西洋参	淫羊藿	69	1			人参	淫羊藿	51	1
	枸杞子、鹿茸	淫羊藿	68	1			人参	枸杞子	39	0.76
	枸杞子、黄芪	淫羊藿	59	1			枸杞子、人参	淫羊藿	39	1
	山药	淫羊藿	58	1			黄芪	淫羊藿	35	1
	枸杞子、黄精	淫羊藿	54	1			西洋参	淫羊藿	34	1
	枸杞子、山药	淫羊藿	49	1			黄精	淫羊藿	33	1
	红景天	淫羊藿	48	1			鹿茸	淫羊藿	32	1
缓解体力疲劳	枸杞子	淫羊藿	210	1	骨碎补		淫羊藿	44	1	
	西洋参	淫羊藿	99	1	杜仲		淫羊藿	19	1	
	人参	枸杞子	92	0.69	补骨脂		淫羊藿	14	1	
	枸杞子、人参	淫羊藿	92	1	骨碎补、杜仲		淫羊藿	11	1	
	鹿茸	淫羊藿	82	1	丹参		淫羊藿	10	1	
	黄芪	淫羊藿	74	1	有助于改善骨密度		骨碎补	淫羊藿	44	1
	黄精	淫羊藿	64	1			杜仲	淫羊藿	19	1
	枸杞子、西洋参	淫羊藿	58	1		补骨脂	淫羊藿	14	1	
	枸杞子、鹿茸	淫羊藿	58	1		骨碎补、杜仲	淫羊藿	11	1	
	淫羊藿、鹿茸	枸杞子	58	0.71		丹参	淫羊藿	10	1	
	鹿茸	枸杞子	58	0.71						

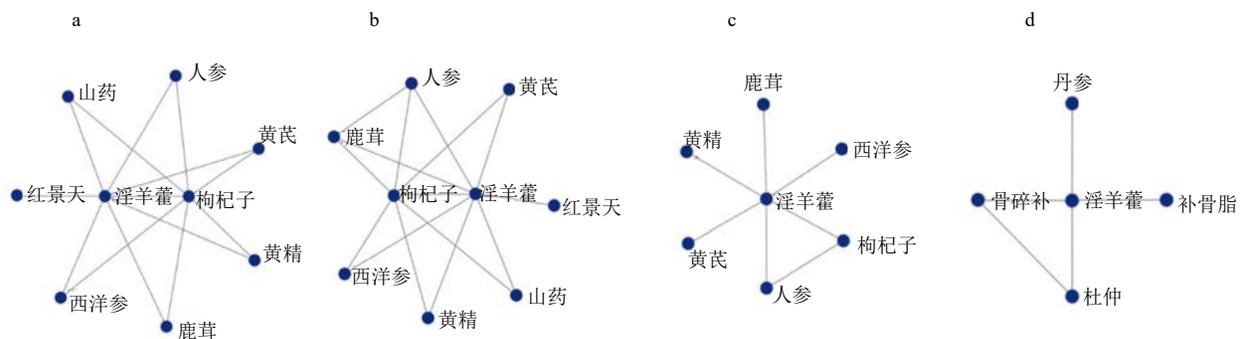


图 3 含淫羊藿的保健食品 (a) 及其不同保健功能缓解体力疲劳 (b)、有助于增强免疫力 (c)、有助于改善骨密度 (d) 的保健食品中高频原料关系网络

Fig. 3 Network relationship of high-frequency raw materials in health foods containing *Epimedii Folium* (a) and health foods with different health functions to relieve physical fatigue (b), enhance immunity (c), improve bone density (d)

善骨密度的保健食品共计 80 种，使用中医传承计算平台 V3.5 方剂分析-关联规则模块，设置支持度为 10，置信度为 1，进行关联规则分析，见表 2；同时使用网络拓扑模块绘制药物关系图，见图 3-d。

2.6 网络药理学研究结果

2.6.1 淫羊藿活性成分及靶基因的收集与筛选

通过各数据库及检索到的淫羊藿相关文献，共收集到淫羊藿相关化学成分 205 个，去除不规范名称、SwissTargetPrediction 平台无法识别信息的数据后，得到 139 个淫羊藿有效成分，并且获得淫羊藿有效成分的预测靶标 1 677 个。

2.6.2 保健功能潜在靶点的筛选

上述“2.3”项中得到的保健功能中频次排名前 3 位的是缓解体力疲劳（343 次）、有助于增强免疫力（140 次）、有助于改善骨密度（87 次）。考虑到其他的保健功能频次均小于平均值 51.5 次，故本研究选择淫羊藿保健功能中频次排名前 3 位的保健功能进行网络药理学研究。在 GeneCards 数据库、PathCards 数据库及 DrugBank 数据库中分别检索体力疲劳、免疫力、骨质疏松相关靶点，然后去除重复靶点，通过 Uniprot 数据库规范和标准化靶点的基因名，获得体力疲劳相关的潜在靶点 849 个，获得免疫力相关的潜在靶点 2 076 个，获得骨质疏松相关的潜在靶点 1 440 个。

2.6.3 关键靶基因筛选和 PPI 网络分析

将淫羊藿靶基因与体力疲劳、免疫力和骨质疏松相关靶基因取交集，绘制 Venn 图，见图 4。获得淫羊藿缓解体力疲劳的关键靶点 227 个，获得淫羊藿增强免疫力的关键靶点 358 个，获得淫羊藿改善骨密度的关键靶点 332 个。采用淫羊藿缓解体力疲劳的 227 个靶点构建 PPI 网络图，共有 219 个节点和 3 307 条边，见图 5-a；采用淫羊藿有助于增强免疫力的 358 个靶点构建的 PPI 网络图，共有 357 个节点和 8 699 条边，见图 5-b；采用淫羊藿改善骨密度的 332 个共同靶点构建 PPI 网络图，共有 328 个节点和 7 573 条边，见图 5-c。针对上述 3 个 PPI 网络，通过 Cytoscape 软件中的 cytoHubba 插件进行拓扑学参数筛选，以度值排序得到淫羊藿缓解体力疲劳的 10 个核心靶点，分别为白蛋白（albumin, ALB）、细胞肿瘤抗原 p53（cellular tumor antigen p53, TP53）、胰岛素（insulin, INS）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL6）、β-连环蛋白 1（catenin beta-1, CTNNB1）、表

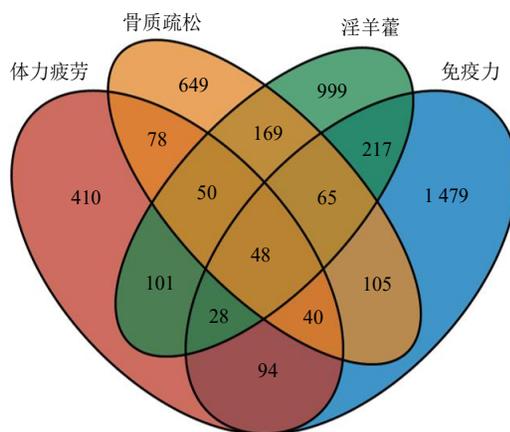


图 4 淫羊藿与体力疲劳、免疫力、骨质疏松相关靶基因的交集基因的 Venn 图

Fig. 4 Venn diagram of intersection genes of target genes related to physical fatigue, immunity, osteoporosis and *Epimedium Folium*

皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）、血管内皮生长因子 A（vascular endothelial growth factor A, VEGFA）、信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）、白细胞介素-1β（interleukin-1 beta, IL1B）；淫羊藿增强免疫力的 10 个核心靶点，分别为蛋白激酶 B1（protein kinase B1, AKT1）、TNF、IL6、TP53、STAT3、IL1B、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src（proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, SRC）、丝裂原活化蛋白激酶 3（mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3）、T 细胞表面糖蛋白 CD4（T-cell surface glycoprotein CD4, CD4）、转录因子 Jun（transcription factor Jun, JUN）；淫羊藿改善骨密度的 10 个核心靶点，分别为甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH）、AKT1、INS、ALB、IL6、TNF、TP53、VEGFA、IL1B、STAT3。

2.6.4 关键靶点基因 GO 功能及 KEGG 通路富集分析

在 GO 富集分析结果中，淫羊藿缓解体力疲劳从 BP 方面得到 2 796 个条目，主要富集在激酶活性的正向调节（positive regulation of kinase activity）、对缺氧的反应（response to hypoxia）、对异生物刺激的反应（response to xenobiotic stimulus）等方面；在 MF 方面得到 249 个条目，涉及蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性（protein serine/threonine/tyrosine kinase activity）、蛋白酪氨酸激酶活性（protein tyrosine kinase activity）、细胞

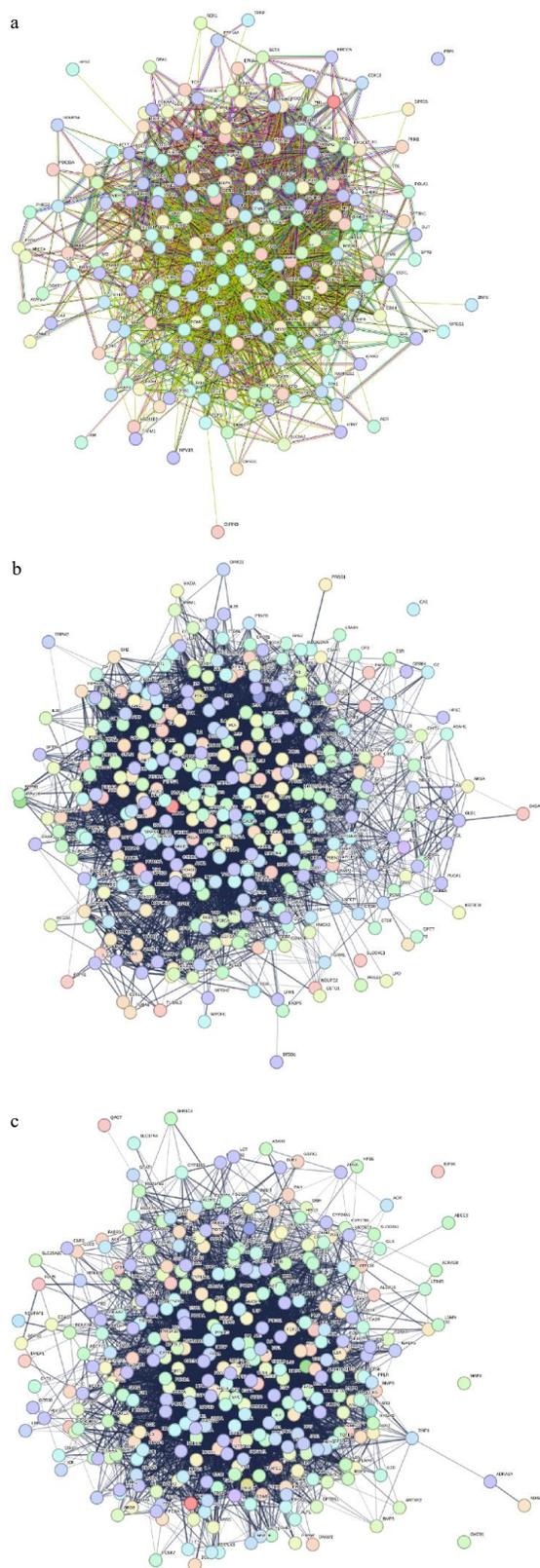


图5 淫羊藿与体力疲劳 (a)、免疫力 (b)、骨质疏松 (c) 相关靶基因的交集基因 PPI 网络

Fig. 5 PPI network of intersection genes of target genes related to physical fatigue (a), immunity (b), osteoporosis (c) and *Epimedium Folium*

因子受体结合 (cytokine receptor binding) 等方面; 在 CC 中得到 126 个条目, 涉及到膜筏 (membrane raft)、膜微域 (membrane microdomain)、囊泡腔 (vesicle lumen) 等; 各功能结果按照排序选取前 10 条, 具体见图 6-a; 淫羊藿增强免疫力从 BP 方面得到 2 931 个条目, 主要富集在细胞因子产生的正调控 (positive regulation of cytokine production)、对细菌来源分子的反应 (response to molecule of bacterial origin)、对脂多糖的反应 (response to lipopolysaccharide) 等方面; 在 MF 方面得到 241 个条目, 涉及蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、细胞因子受体结合 (cytokine receptor binding)、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性 (protein serine/threonine kinase activity) 等方面; 在 CC 中得到 119 个条目, 涉及到囊泡腔、细胞质囊泡腔 (cytoplasmic vesicle lumen)、分泌颗粒腔 (secretory granule lumen) 等; 各功能结果按照排序选取前 10 条, 具体见图 6-b; 淫羊藿改善骨密度从 BP 方面得到 3 462 个条目, 主要富集在肽的反应 (response to peptide)、细胞外刺激的反应 (response to extracellular stimulus)、营养水平的反应 (response to nutrient levels) 等方面; 在 MF 方面得到 325 个条目, 涉及蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、蛋白质酪氨酸激酶活性 (protein tyrosine kinase activity)、受体配体活性 (receptor ligand activity) 等方面; 在 CC 中得到 140 个条目, 涉及到膜筏、膜微域 (membrane microdomain)、洞穴 (caveola) 等; 各功能结果按照排序选取前 10 条, 具体见图 6-c。

对淫羊藿缓解体力疲劳、增强免疫力、提高骨密度的关键靶点基因进行 KEGG 通路分析, 分别得到 177 条、192 条和 188 条 KEGG 通路; 去除如癌症中的蛋白聚糖 (proteoglycans in cancer)、前列腺癌 (prostate cancer)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、脂质与动脉粥样硬化 (lipid and atherosclerosis)、糖尿病并发症中晚期糖基化终产物及其受体 (advanced glycation endproduct-receptor of advanced glycation endproduct, AGE-RAGE) 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、乙型肝炎 (hepatitis B) 等与淫羊藿缓解体力疲劳、增强免疫力、提高骨密度不相关的通路。排序前 30 的核心通路如图 7 所示。

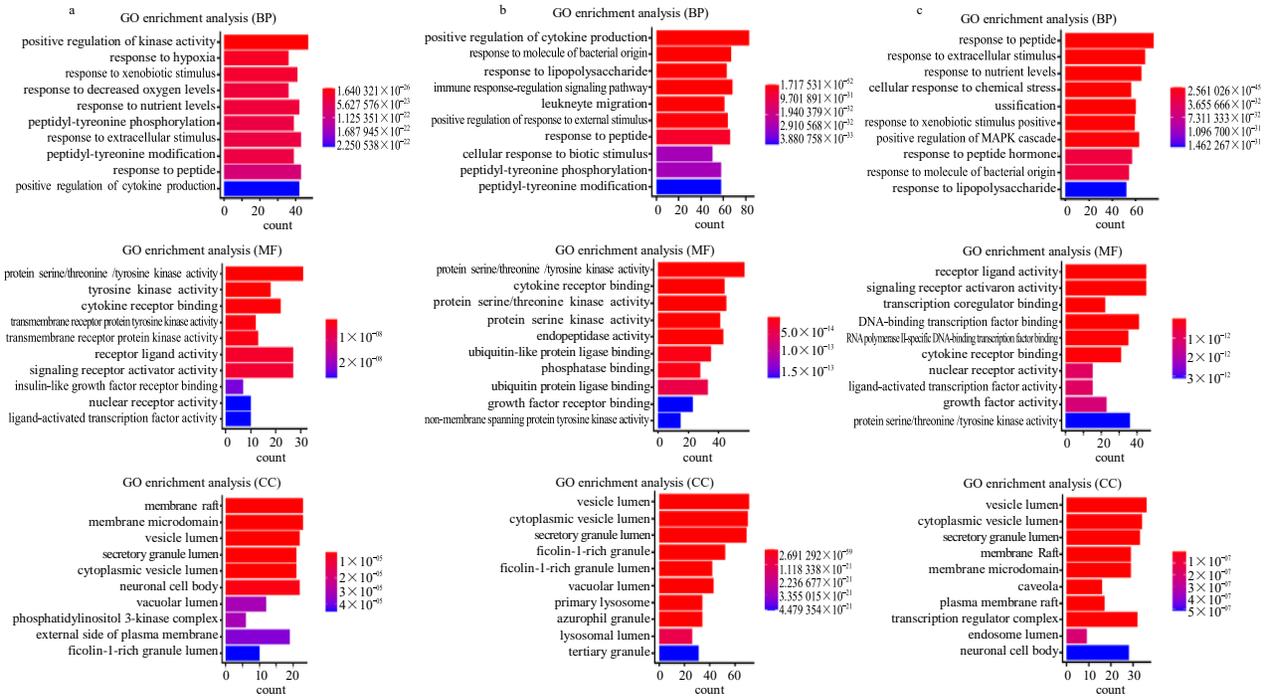


图 6 淫羊藿缓解体力疲劳 (a), 有助于增强免疫力 (b), 有助于改善骨密度 (c) 关键靶点 GO 富集分析 (前 10)
 Fig. 6 GO enrichment analysis (top 10) of key targets for *Epimedii Folium* relieves physical fatigue (a), helps enhance immunity (b), and helps improve bone density (c)

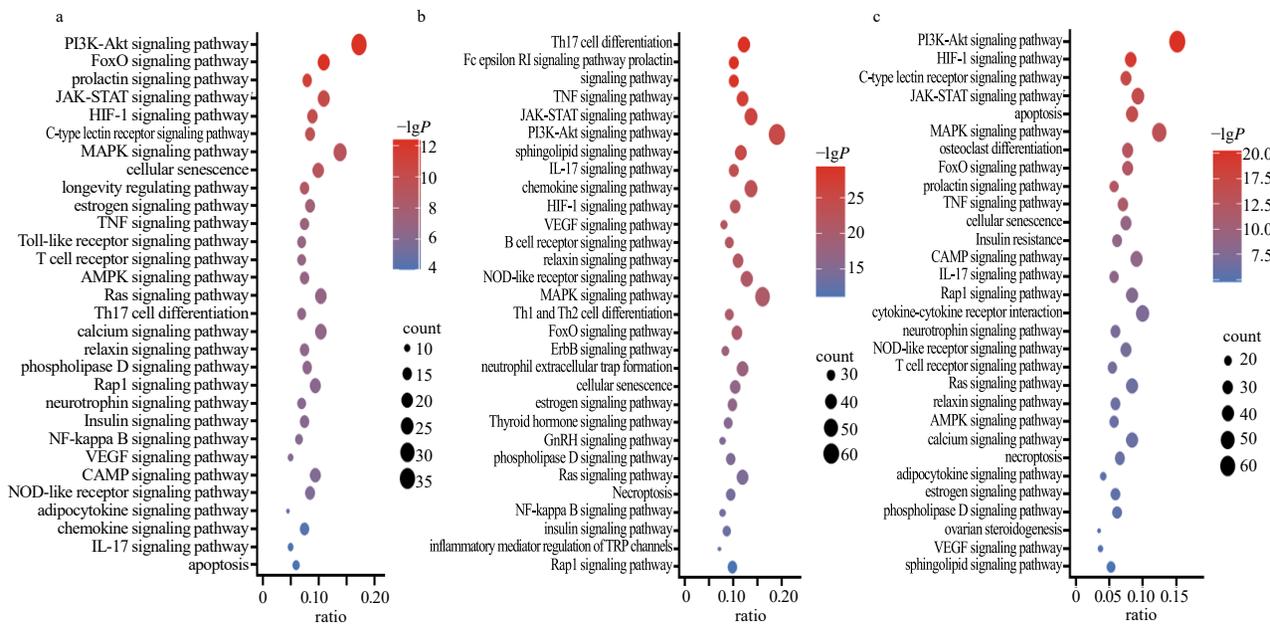


图 7 淫羊藿缓解体力疲劳 (a), 有助于增强免疫力 (b), 有助于改善骨密度 (c) 关键靶点 KEGG 通路富集分析 (前 30)
 Fig. 7 KEGG pathway enrichment analysis (top 30) of key targets for *Epimedii Folium* relieves physical fatigue (a), helps enhance immunity (b), and helps improve bone density (c)

2.7 分子对接验证结果

根据文献检索与数据库的整理结果, 参考《中国药典》2020 年版, 选择淫羊藿定量指标的 4 个成分朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷作为

淫羊藿关键成分^[2]。采用分子对接技术对淫羊藿关键成分与淫羊藿缓解体力疲劳、增强免疫力、改善骨密度的排名前 5 的核心靶点 (合并重复靶点后 ALB、TP53、INS、TNF、GAPDH、AKT1、IL6、

STAT3) 的结合情况进行验证。如图 8 所示, 朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷与核心靶点

亲和力较好, 能自发结合。在最佳模式下, 淫羊藿关键成分与核心靶点的结合能见表 3。

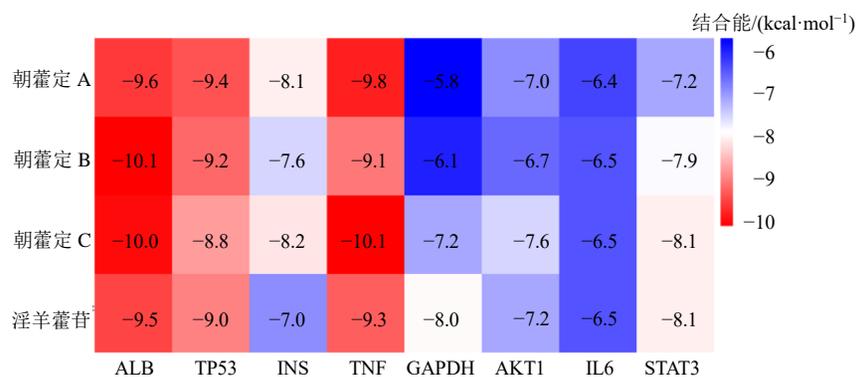


图 8 淫羊藿关键成分与核心靶点分子对接热图

Fig. 8 Molecular docking heat map of key components in *Epimedium Folium* and core targets

表 3 淫羊藿关键成分与核心靶点的结合能

Table 3 Binding energy between key components of *Epimedium Folium* and core target points

关键成分	CAS 号	结合能/(kcal·mol ⁻¹)							
		ALB	TP53	INS	TNF	GAPDH	AKT1	IL6	STAT3
朝藿定 A	110623-72-8	-9.6	-9.4	-8.1	-9.8	-5.8	-7.0	-6.4	-7.2
朝藿定 B	110623-73-9	-10.1	-9.2	-7.6	-9.1	-6.1	-6.7	-6.5	-7.9
朝藿定 C	110642-44-9	-10.0	-8.8	-8.2	-10.1	-7.2	-7.6	-6.5	-8.1
淫羊藿苷	489-32-7	-9.5	-9.0	-7.0	-9.3	-8.0	-7.2	-6.5	-8.1

1 kcal=4.18 kJ

3 讨论

本研究纳入统计的 501 种含淫羊藿的保健食品中, 有 17 种是单独使用淫羊藿作为主要原料的保健品, 其余的保健食品中中药原料中以补虚药、收涩药和活血化瘀药为主; 药性以温、平为主; 药味以甘、苦为主, 归经以肾、肝、肺经为主。含淫羊藿的保健食品的保健功能排名前 3 分别为缓解体力疲劳、有助于增强免疫力、有助于改善骨密度。基于中医基础理论, 上述适应证均以虚证居多, 补虚药属于对症治疗。相关代谢组学研究表明, 补虚药可能通过调节机体能量代谢稳态, 从而产生补虚的作用^[17]。

淫羊藿的保健食品中剂型以胶囊、酒剂为主。由于该类产品的主动效成分大多是主要原料的总提取物或者总多糖, 遇湿热不稳定, 故选择密封严密、用量精确、生物利用度高的胶囊剂型, 便于使用者服用及吸收^[18]。中医认为, 酒性温, 味甘、苦、辛, 与药结合引药入经, 具有通经活络、温补阳气、祛寒止痛等功效, 淫羊藿与酒配伍相得益彰, 有助于其发挥补

肾阳、强筋骨、祛风湿的功效^[19]。不适宜人群中, 少年儿童的比例达到 100%, 因淫羊藿其有效成分淫羊藿苷有性激素样作用, 故不建议少年儿童服用相关保健食品, 避免性早熟等一系列并发症^[20-21]。

中医认为, 体力疲劳、免疫力下降均属于“虚”“虚劳”“虚损”的范畴, 疲劳的产生与气、血、阴、阳的损伤有关, 五脏六腑均受影响, 故治疗应整体辨证论治, 以气血为纲、调和阴阳为主^[22]。从药物关联看, 含淫羊藿“缓解体力疲劳”“有助于增强免疫力”的保健食品中常用中药组合均含有淫羊藿、枸杞子、西洋参、人参、鹿茸、黄芪、黄精、山药, 以上中药均为高频中药, 可归属为补虚药^[23]。枸杞子滋补肝肾、益精明目; 西洋参补气养阴、清热生津; 黄精补气养阴、健脾、润肺、益肾; 山药补脾养胃、生津益肺、补肾涩精, 5 味中药均属补阴药, 具有益气健脾、补益肝肾、补气养阴的功效。淫羊藿补肾阳、强筋骨、祛风湿; 人参大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智; 鹿茸壮肾阳、益精血、强筋骨、调冲任、托疮毒, 3 味中药均

属补阳药，具有补肾强筋、温阳补血的功效。上述 8 味中药配伍符合中医治疗体力疲劳的治则，故根据患者不同体质进行保健食品选用，有助于提高保健食品的有效率及价值。

中医认为“骨密度降低”归属为“骨痿”“骨痹”“骨枯”等范畴，以肾精亏虚、骨枯髓减为本，以瘀血痹阻、骨络失荣为标，治则以补益气血、调和阴阳、祛瘀生新为主^[24]。从药物关联看，含淫羊藿的“有助于改善骨密度”的保健食品中常用中药组合为淫羊藿、骨碎补、杜仲、补骨脂、丹参。淫羊藿、骨碎补、杜仲、补骨脂均属于补肾中药，现代药理学研究发现补肾中药主要通过骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein-smads pathway, BMP) - Smads 通路、Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路、MAPK、PI3K/AKT 等信号通路，促进成骨细胞的骨形成作用；通过骨保护素/核因子- κ B 配体受体活化因子/核因子- κ B 受体活化因子 (osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand/receptor activator of nuclear factor-kappaB, OPG/RANKL/RANK) 信号通路、雌激素、胰蛋白酶 K (cathepsin K, CTSK) 通路等信号通路抑制破骨细胞的骨吸收作用，达到治疗骨质疏松症的目的^[25]。丹参属于活血化瘀中药，近年来研究发现丹参及其主要有效成分能抗骨质疏松、促进骨形成、促进间充质干细胞向成骨细胞及软骨细胞分化，具有促进骨折愈合、促进成骨细胞和软骨细胞增殖、抑制破骨细胞和抗骨组织无机元素代谢紊乱的作用^[26]。5 药配伍，共奏活血化瘀、补益肝肾功效，促进体内骨代谢达到平衡状态。

本研究通过检索各数据库及淫羊藿相关文献获得淫羊藿化学成分 205 个，其中有效成分 139 个及靶基因 1 677 个。另外，从 GeneCards 数据库、PathCards 数据库及 DrugBank 数据库中筛选体力疲劳相关的潜在靶点 849 个，免疫力相关的潜在靶点 2 076 个，骨质疏松相关的潜在靶点 1 440 个；通过淫羊藿和体力疲劳、免疫力、和骨质疏松相关共同靶基因 Venn 图分析，获得淫羊藿缓解体力疲劳的关键靶点 227 个，增强免疫力的关键靶点 358 个，改善骨密度的关键靶点 332 个；依据 PPI 网络的度值排序，淫羊藿缓解体力疲劳的 10 个核心靶点为 ALB、TP53、INS、TNF、IL6、CTNBN1、EGFR、VEGFA、STAT3、IL1B；增强免疫力的 10 个核心靶点为 AKT1、TNF、IL6、TP53、STAT3、IL1B、SRC、

MAPK3、CD4、JUN；改善骨密度的 10 个核心靶点为 GAPDH、AKT1、INS、ALB、IL6、TNF、TP53、VEGFA、IL1B、STAT3。同时，获得淫羊藿缓解体力疲劳的关键靶点在 3 171 个 GO 条目和 177 条 KEGG 通路中显著富集 ($P < 0.05$)；增强免疫力的关键靶点在 3 291 个 GO 条目和 192 条 KEGG 通路中显著富集 ($P < 0.05$)；改善骨密度的关键靶点在 3 927 个 GO 条目和 188 条 KEGG 通路中显著富集 ($P < 0.05$)。

已有研究证明，淫羊藿的醇提物能显著提高羟甲基戊二酰辅酶 A 蛋白 (hydroxymethylglutaryl-CoA protein, HMG-CoA) 和致类固醇急性调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory protein, STAR) 的相对表达水平，从而影响大鼠内源性胆固醇合成和睾酮合成，提高身体的运动能力，缓解体力疲劳^[27]。淫羊藿中多糖类成分也具有多种药理活性，包括抗疲劳、免疫增强和抗骨质疏松等方面^[28-31]。同时，多项研究表明淫羊藿及其提取物均有延长小鼠负重游泳时间、降低小鼠运动后血清尿素氮水平、降低小鼠运动后血乳酸水平、升高小鼠肝糖原含量的作用^[32-37]。淫羊藿黄酮能显著降低疲劳小鼠血清中肌酐和尿素氮含量，显著抑制小鼠肝组织丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 的产生，起到抗疲劳的作用^[38-39]。

对于淫羊藿增强免疫力方面，研究表明淫羊藿苷及其代谢物能调节免疫细胞的功能和炎症因子的释放，并修复异常的信号通路^[5]；淫羊藿苷具有抗炎作用，对类风湿性关节炎、支气管哮喘、多发性硬化症和系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病有一定应用价值，此外，淫羊藿苷还参与调节淋巴细胞、及核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和细胞外信号调节激酶-p38-c-Jun N 端激酶 (extracellular signal-regulated kinase-p38-c-jun N-terminal kinase, ERK-p38-JNK) 等信号通路发挥增强免疫的作用^[40]。也有研究证实了淫羊藿多糖和黄酮类成分具有良好的免疫增强的活性^[41-42]。

对于淫羊藿改善骨密度治疗骨质疏松症方面，有大量研究证实淫羊藿黄酮类化合物可以作用于间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞系中的雌激素信号传导和其他骨形态发生途径，可对雌激素缺乏或其他原因导致的骨质疏松症有改善作用^[7,43-47]；淫羊藿类中成药能有效治疗绝经后骨质疏松^[48]。

分子对接结果也证明，淫羊藿的关键成分朝藿

定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷可与核心靶点自发结合且结合良好。由于淫羊藿的新成分和新靶点仍在不断被报道, 扩展数据分析范围并完善计算机算法显得尤为重要; 免疫力作为一个广泛的概念, 本研究的数据收集整理较少, 样本量稍显不足, 今后将进一步深入研究。

4 结论

本研究利用数据挖掘技术, 分析了含淫羊藿的保健食品中相关中药频次、功效、四气、五味、归经、剂型和不同保健功能的保健食品中常用原料的组合, 为淫羊藿后续保健食品的研发提供思路。同时进行了网络药理学和分子对接研究, 初步揭示淫羊藿主要保健功能的潜在靶点与机制通路, 为淫羊藿后续保健食品的研发提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卫生部关于进一步规范保健食品原料管理的通知 [DB/OL]. (2024-01-04) [2002-02-08]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/e33435ce0d894051b15490aa3219cdc4.shtml>.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 340-345.
- [3] 袁航, 曹树萍, 陈抒云, 等. 淫羊藿的化学成分及质量控制研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(24): 3630-3640.
- [4] Ma H P, He X R, Yang Y, et al. The genus *Epimedium*: An ethnopharmacological and phytochemical review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 519-541.
- [5] Bi Z Y, Zhang W, Yan X Y. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of icariin and icaritin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113180.
- [6] Qian H Q, Wu D C, Li C Y, et al. A systematic review of traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicity of *Epimedium koreanum* Nakai [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 116957.
- [7] Indran I R, Liang R L Z, Min T E, et al. Preclinical studies and clinical evaluation of compounds from the genus *Epimedium* for osteoporosis and bone health [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 162: 188-205.
- [8] 颜荣耀, 曾志远, 王浩, 等. 淫羊藿苷对白细胞介素-1 β 刺激的软骨细胞增殖、自噬和炎症反应的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(22): 3301-3305.
- [9] 韩冰, 杨峻山. 淫羊藿药理作用研究概况 [J]. 中草药, 2000, 31(11): 873-875.
- [10] 王燕萍, 贾旭森, 王艳, 等. 不同干燥方式对淫羊藿黄酮类成分含量及抗氧化活性影响 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4193-4200.
- [11] 柏伟荣, 杨绪芳, 张海弢, 等. 西洋参与淫羊藿配伍增强免疫力和缓解体力疲劳功能实验研究 [J]. 食品与发酵科技, 2020, 56(2): 5-9.
- [12] 萨翼. 增加骨密度保健食品配方规律及对监管研发建议 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(4): 314-318.
- [13] Chen H B, Boutros P C. VennDiagram: A package for the generation of highly-customizable Venn and Euler diagrams in R [J]. *BMC Bioinformatics*, 2011, 12: 35.
- [14] Chin C H, Chen S H, Wu H H, et al. cytoHubba: Identifying hub objects and sub-networks from complex interactome [J]. *BMC Syst Biol*, 2014, 8(Suppl 4): S11.
- [15] Wu T Z, Hu E Q, Xu S B, et al. ClusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data [J]. *Innovation (Camb)*, 2021, 2(3): 100141.
- [16] Ito K, Murphy D. Application of ggplot2 to pharmacometric graphics [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2(10): e79.
- [17] 李娜娜, 张恺. 基于代谢组学的补虚药及温里药研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5409-5415.
- [18] 张亚中, 张彤, 陶建生. 中药软胶囊的研究进展 [J]. 中成药, 2006, 28(6): 871-874.
- [19] 刘志萍, 辛宁, 于长江, 等. 中药药酒的控制技术及临床应用研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(19): 19-21.
- [20] 刘忠平, 李质馨, 李守远, 等. 淫羊藿对生殖系统影响的研究进展 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(5): 884-886.
- [21] 于燕, 颜虹, 胡森科, 等. 淫羊藿提取物的雌激素样作用研究 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2009, 30(3): 373-376.
- [22] 钱丽丽, 高学敏, 王淳, 等. 试论中医缓解体力疲劳保健食品的特色 [J]. 山西中医, 2009, 25(3): 51-53.
- [23] 高学敏. 中药学 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 442-481.
- [24] 葛继荣, 郑洪新, 万小明, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识 (2015) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1023-1028.
- [25] 肖亚平, 曾杰, 焦琳娜, 等. 补肾中药对骨质疏松症的治疗及其信号通路调节作用的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 21-30.
- [26] 马慧萍, 贾正平, 葛欣, 等. 淫羊藿总黄酮抗大鼠实验性骨质疏松作用研究 [J]. 华西药学杂志, 2002, 17(3): 163-167.
- [27] 张晓, 张国庆, 顾伯林, 等. 丹参及其有效成分对骨代谢影响的实验研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 112-116.
- [28] Wang Y R, Peng X Y, Zhou Z H, et al. Effects of Bushen Yiyuan recipe on testosterone synthesis in Leydig cells of rats with exercise-induced low serum testosterone levels

- [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1670-1678.
- [29] Ke L T, Duan X Q, Cui J, *et al.* Research progress on the extraction technology and activity study of *Epimedium polysaccharides* [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 306: 120602.
- [30] 康亦姜. 一次性运动结合 GC-MS 法对淫羊藿多糖改善慢性疲劳综合征的代谢机制探索 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2017.
- [31] 池爱平, 康亦姜, 张杨, 等. 一种淫羊藿多糖对大鼠慢性疲劳的改善作用与代谢通路研究 [J]. 陕西师范大学学报: 自然科学版, 2017, 45(2): 116-124.
- [32] 张红旭, 韩枫. 淫羊藿多糖抗疲劳、耐缺氧作用的实验研究 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(7): 391-392.
- [33] 郝建宇, 贺阳, 王贲香, 等. 淫羊藿雪菊速溶茶工艺优化及缓解体力疲劳评价研究 [J]. 食品研究与开发, 2020, 41(7): 130-136.
- [34] 李艳娥, 杨跃军, 张浩然, 等. 淫羊藿不同溶剂提取物的高效液相色谱分析及抗疲劳功效影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 829-832.
- [35] 周海涛, 曹建民, 林强, 等. 淫羊藿对运动训练大鼠睾酮含量、物质代谢及抗运动疲劳能力的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(01): 25-29.
- [36] 项磊, 刘元铃, 蔡祥胜. 蒺藜淫羊藿复合物缓解体力疲劳作用的研究 [J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(10): 3203-3207.
- [37] 郝建宇. 超高压与喷雾干燥制备淫羊藿雪菊速溶茶工艺优化及抗疲劳评价 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2019.
- [38] 王鹤, 刘磊, 任立焕, 等. 西洋参淫羊藿片缓解体力疲劳作用研究 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(6): 29-32.
- [39] 马金秋, 马向前, 张晓宇. 淫羊藿黄酮抗运动性疲劳作用机制研究 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(6): 553-555.
- [40] 郭丽娜. 淫羊藿黄酮衍生物I的分离纯化及抗氧化、抗疲劳活性评价 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [41] Shen R, Wang J H. The effect of icariin on immunity and its potential application [J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2018, 7(3): 50-56.
- [42] 李友英. 淫羊藿多糖的结构特征及其免疫增强活性的研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2016.
- [43] 邵丽飞. 皮质酮启动增强小胶质细胞免疫炎症机制初探及淫羊藿黄酮类成分干预研究 [D]. 南京: 南京大学, 2017.
- [44] Zhao J F, Xu J Y, Xu Y E, *et al.* High-throughput metabolomics method for discovering metabolic biomarkers and pathways to reveal effects and molecular mechanism of ethanol extract from *Epimedium* against osteoporosis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1318.
- [45] He J B, Li X J, Wang Z Y, *et al.* Therapeutic anabolic and anticatabolic benefits of natural Chinese medicines for the treatment of osteoporosis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1344.
- [46] Lin J, Zhu J, Wang Y, *et al.* Chinese single herbs and active ingredients for postmenopausal osteoporosis: From preclinical evidence to action mechanism [J]. *Biosci Trends*, 2017, 11(5): 496-506.
- [47] Yong E L, Cheong W F, Huang Z W, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to examine the safety, pharmacokinetics and effects of *Epimedium* prenylflavonoids, on bone specific alkaline phosphatase and the osteoclast adaptor protein TRAF6 in postmenopausal women [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153680.
- [48] Xu F, Ding Y, Guo Y, *et al.* Anti-osteoporosis effect of *Epimedium* via an estrogen-like mechanism based on a system-level approach [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 177: 148-160.
- [49] 王海坤, 吴娜, 李存明, 等. 口服淫羊藿类中成药治疗绝经后骨质疏松的贝叶斯网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6309-6322.

[责任编辑 潘明佳]