

## • 数据挖掘与循证医学 •

## 基于数据挖掘、网络药理学和分子对接的灵芝保健品组方规律及增强免疫力的保健功能研究

熊梦琪<sup>1,2</sup>, 蔡静雯<sup>3</sup>, 赵双庆<sup>1</sup>, 贾晓益<sup>1</sup>, 肖鸿雁<sup>4</sup>, 宣自华<sup>1\*</sup>, 蔡明<sup>1,2\*</sup>

1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012
2. 安徽中医药大学第二附属医院 药学部, 安徽 合肥 230061
3. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院) 药学部, 安徽 合肥 230001
4. 江苏生命绿洲生物科技有限公司, 江苏 常州 213032

**摘要:** 目的 综合运用数据挖掘、关联分析、网络药理学以及分子对接等方法研究含灵芝保健食品的组方规律, 并探讨其潜在作用机制。方法 从国家市场监督管理总局和药智网收集含灵芝保健品的备案信息, 分析原料中药及其配伍规律。整合中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systematic Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)、本草组鉴(Herbal Expert Review, HERB)等多个数据库及检索相关文献, 收集灵芝的活性成分, 借助SwissTargetPrediction平台预测其作用靶点。通过GeneCards、OMIM等数据库收集灵芝主要保健功能的关键靶点, 并运用String数据库、Cytoscape软件构建PPI网络筛选核心靶点, 并进行基因本体(gene ontology, GO)功能和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集研究, 最终运用AutoDock软件完成分子对接验证。结果 纳入857种含灵芝保健品, 涉及201味中药, 功效以止咳平喘、补气安神为主, 四气以平为主, 五味以甘为主, 归经以肺经、肾经、心经、肝经为主, 剂型以胶囊剂为主, 主要保健功能为“有助于增强免疫力”(571次)。筛选得到灵芝活性成分298个、作用靶点1114个, 灵芝增强免疫力潜在靶点367个、核心靶点67个。灵芝增强免疫力的作用主要与对外源性刺激的反应等过程及癌症通路、乙型肝炎病毒、脂质与动脉粥样硬化通路等信号通路相关。分子对接表明, 灵芝的关键活性成分与核心靶点能够自发稳定结合。结论 综合运用数据挖掘、网络药理学及分子对接等方法, 深入剖析含灵芝保健食品的原料配伍规律及其增强免疫力机制通路, 初步揭示灵芝活性成分的关键作用靶点及信号通路, 从而为灵芝后续保健品开发提供科学的理论支持。

**关键词:** 灵芝; 保健品; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; 增强免疫力; 齐墩果酸

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)13-4740-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.13.018

## Formulation rules of *Ganoderma lucidum* health products and their health functions of enhancing immunity based on data mining, network pharmacology and molecular docking

XIONG Mengqi<sup>1,2</sup>, CAI Jingwen<sup>3</sup>, ZHAO Shuangqing<sup>1</sup>, JIA Xiaoyi<sup>1</sup>, XIAO Hongyan<sup>4</sup>, XUAN Zihua<sup>1</sup>, CAI Ming<sup>1,2</sup>

1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China
3. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China
4. Jiangsu Life Oasis Bio-technology Co., Ltd., Changzhou 213032, China

收稿日期: 2025-04-17

基金项目: 产学研合作项目: 灵芝蜂胶胶囊抗炎免疫活性和抗肿瘤研究(2024HZ021); 安徽省高校优秀青年教师项目(YQYB2024030); 安徽中医药大学第二附属医院“杏林英才”培育计划项目(2023-0500-48)

作者简介: 熊梦琪, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: 19840066067@163.com

\*通信作者: 蔡明, 副主任药师, 研究方向为中药质量控制与中药药理学。E-mail: caiming@ahtcm.edu.cn  
宣自华, 实验师, 研究方向为中药药理学。E-mail: 357365111@qq.com

**Abstract: Objective** Comprehensively utilizing various techniques, such as data mining, association analysis, network pharmacology and molecular docking, to study the formulation rules of *Ganoderma lucidum*-containing health food products and to elaborate their potential mechanisms. **Methods** Recorded information of *G. lucidum*-containing health products was collected from the State Administration of Market Supervision and Pharmacovigilance.com to analyze the raw materials of traditional Chinese medicines (TCMs) and compatibility regularity. The active ingredients of *G. lucidum* were collected from Traditional Chinese Medicine Systematic Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), Herbal Expert Review (HERB) and other databases and literatures, and their targets were predicted with the help of SwissTargetPrediction platform. The key targets of major health benefits were collected through GeneCards, OMIM and other databases, and the core targets were screened for gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment studies by using String database and Cytoscape software to construct a PPI network, and the molecular docking validation was finally completed by using AutoDock software. **Results** A total of 857 health food products containing *G. lucidum* were included, involving 201 TCMs, with the efficacy of relieving cough and asthma, tonifying *qi* and tranquilizing the mind, the four *qi* being mainly calm, the five flavors being mainly sweet, the attributing meridians being mainly the lung meridian, the kidney meridian, the heart meridian and the liver meridian, and the dosage form being mainly capsule, with the main health care function of helping to enhance immunity (571 times). A total of 298 active ingredients and 1 114 action targets of *G. lucidum*, and 367 potential targets and 67 core targets of *G. lucidum* for enhancing immunity were obtained. The immunity-enhancing effect of *G. lucidum* is mediated by processes such as response to xenobiotic stimulus and pathways in cancer, hepatitis B, lipid and atherosclerosis signaling pathways. Molecular docking showed that the key active components of *G. lucidum* docked well with the core targets. **Conclusion** In this study, data mining, network pharmacology and molecular docking techniques were comprehensively applied to analyze the raw material compatibility pattern of *G. lucidum*-containing health food and its immunity-enhancing mechanism, and to preliminarily reveal the key targets and signaling pathways of *G. lucidum*'s active ingredients, so as to provide scientific and theoretical support for the development of *G. lucidum*'s subsequent health food.

**Key words:** *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst.; health products; data mining; network pharmacology; molecular docking; immune enhancement; oleanolic acid

灵芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. 作为灵芝属多孔菌科的一种,其干燥子实体在传统医学中应用广泛。灵芝具有显著的安神益气功效,能够有效扶正固本,常用于改善心神不宁、失眠多梦、心悸不安等症状;同时,对于肺气虚弱引起的咳嗽气喘、身体短气乏力以及食欲不振等状况有良好的调理作用<sup>[1]</sup>。灵芝含有丰富的多糖、甾醇类、三萜类、生物碱类、氨基酸等化合物<sup>[2-5]</sup>,已有研究证明灵芝具有免疫调节、抗疲劳、抗炎、抗肿瘤、抗氧化、改善肾纤维化等广泛的药理作用<sup>[6-11]</sup>。近年来对灵芝及其活性成分在免疫疾病防治方面的探索逐渐深入。大量研究表明,灵芝在激活免疫细胞、调节机体免疫功能等方面展现出显著成效<sup>[3,12-13]</sup>。

灵芝在我国传统养生文化中有着悠久的历史,具有独特的药用价值和广泛的健康功效。然而,目前对于含灵芝保健品的组方规律及保健功能作用机制的研究尚不够深入,为明确解析灵芝保健品的组方规律,探究其保健功能的内在机制,本研究通过构建“数据采集-网络分析-分子验证”的研究框架对含灵芝的保健食品进行系统性探究,期望从多维度解析其作用机制,助力相关产品开发。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

灵芝保健品数据来源于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>) 和药智网 (<https://db.yaozh.com/>),以“灵芝”作为关键词进行检索,检索截至日期为2025年3月10日。

### 1.2 数据筛选标准

纳入标准:①产品配方信息完整,原料组成明确;②配方和功效完全相同的产品进行合并处理;③保健功能明确且符合《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)》<sup>[14]</sup>规范要求;④重复注册的保健食品,仅纳入1次;⑤同一产品不同剂型,保留2条剂型,纳入1条记录;⑥同一产品的不同口味,纳入1条。

### 1.3 数据规范化

①以《中国药典》2020年版<sup>[1]</sup>和《中华本草》为依据,对涉及的中药名称进行统一规范。将原料提取物统一规范为对应的中药原料,如将灵芝提取物统一规范为灵芝;对于同一味药材的不同炮制形式统一为原药材名称,如将“天麻粉”改为“天麻”,

对于因炮制而导致功效出现显著变化的中药,将其分别作为独立条目进行录入,如“熟地黄”和“地黄”等;并统计各味中药的功效、药性、归经等信息。②剔除制备工艺、成分组成及用途与传统中药材存在显著差异的现代深加工产物,如“灵芝孢子油”等。③以《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)》为依据,对保健功能进行标准化处理。如“免疫调节”“增强免疫力”统一为“有助于增强免疫力”;“抗疲劳”“本品经动物实验评价,具有缓解体力疲劳保健功能”等表述统一整合为“缓解体力疲劳”等。④剔除配方中食品添加剂、营养素补充剂、药用辅料等。⑤对不适宜人群数据进行统一整合,如将“未成年人”统一为“少年儿童”,“哺乳期妇女”规范表述为“乳母”。

#### 1.4 数据库构建

在对保健品数据进行规范化后,使用 IBM SPSS Statistics 27.0 及古今医案云平台 V2.3.9 (<https://www.yiankb.com/>) 进行数据整合和处理,形成含灵芝的保健品数据库,包含产品名称、剂型、保健功能、适宜人群、不适宜人群、主要原料及其对应的功效、四气、五味、归经等信息。所有数据处理均遵循唯一性原则,确保数据库的独立性和代表性。

#### 1.5 数据分析

将规范化后的数据导入 Excel 表格中,借助古今医案云平台 V2.3.9 中的中药分析模块,对中药频次及其功效、四气、五味、归经进行分析;使用方剂分析模块的关联规则分析得出不同的 2 种中药之间的支持度、置信度和提升度等信息,挖掘药物配伍的内在规律,并绘制网络关系图。使用 IBM SPSS Statistics 27.0 对剂型、保健功能、适宜人群与不适宜人群进行频次分析。

#### 1.6 灵芝保健功能网络药理学分析

**1.6.1 灵芝成分及相关作用靶点的收集与筛选** 在 TCMSP 数据库 (<https://www.tcm-sp.com/tcm-sp.php>)、HERB 数据库 (<http://herb.ac.cn/>)、SymMap 数据库 (<http://www.symmap.org/>)、TCMID 数据库 (<https://bidd.group/TCMID/index.html>)、ETCM2.0 数据库 (<http://www.tcmip.cn/ETCM2/front/#/>)、HIT 数据库 (<http://www.badd-cao.net:2345/>) 中收集灵芝的活性成分,基于药动学核心参数,以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ , 类药性 (drug-

likeness, DL)  $\geq 0.18$  为成分筛选标准<sup>[15]</sup>。并通过相关文献对其潜在活性成分进行补充。将整理得到的活性成分逐一导入 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), 将活性成分对应的唯一化学式 (Canonical SMILES) 输入 Swiss TargetPrediction 平台 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 预测其作用靶点,整理去重后通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 将蛋白名规范为基因名,整理删除重复靶点。

**1.6.2 主要保健功能潜在靶点的筛选** 运用 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库 (<https://omim.org/>)、PathCards 数据库 (<https://pathcards.genecards.org/>)、DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>), 检索“1.5”项频次统计中频次最高的保健功能的潜在靶点,通过 Uniprot 数据库统一蛋白名为基因名,整理去重后整合为主要保健功能潜在靶点。

**1.6.3 灵芝保健功能关键靶点的获取** 通过微信可视化平台 (<http://113.44.3.163/>), 分别输入灵芝活性成分靶点与增强免疫力相关靶点绘制韦恩 (Venn) 图,交集部分的靶点作为灵芝增强免疫力的关键靶点。

**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** 将灵芝增强免疫力关键靶点导入 STRING 网站 (<https://cn.string-db.org/>), 设置物种为“homo sapiens”, 选取互评分 0.400, 隐藏孤立节点<sup>[16]</sup>, 下载 PPI 数据导入 Cytoscape 3.10.2 软件,使用 Centiscape 2.2 插件对 PPI 网络可视化,以度 (degree) 值筛选核心靶点。

**1.6.5 基因本体 (gene ontology, GO) 富集分析和京都基因和基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路分析** 使用 DAVID 数据库 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>) 对“1.6.3”项筛选出来的交集靶点进行 GO 生物学过程 (biological process, BP)、细胞成分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 分析和 KEGG 信号通路富集分析,通过微信平台根据 *P* 值可视化<sup>[17]</sup>。

#### 1.7 分子对接验证

参考《中国药典》2020 年版及相关文献,选取灵芝代表性活性成分,从 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库下载主要活性成分的分子结构,以 sdf 格式保存得到活性分子 2D 结构,利用

Chem3D 23.1.1 将活性分子转换为 3D。利用 Uniprot 数据库和 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 和 AutoDock Tools 1.5.7 软件执行分子对接, 配体-受体结合能负值越大, 分子间相互作用越强, 形成的复合物构象越稳定。最后, 用 PyMOL3.1 软件对分子对接结果进行可视化<sup>[18]</sup>。

## 2 结果

通过检索共得到 3 011 种含灵芝的保健品, 最终纳入 857 种符合筛选标准的保健品, 单一灵芝配方 73 种。

## 2.1 中药频次及其功效、四气、五味、归经分析

共计检索到 857 种灵芝保健品, 涉及 201 味中药原料, 频次共计为 3 243 次, 其中使用频次 ≥ 40 次的中药分别为灵芝 (862 次)、枸杞子 (183 次)、西洋参 (151 次)、灵芝孢子粉 (140 次)、黄芪 (101 次)、人参 (84 次)、红景天 (72 次)、茯苓 (71 次)、酸枣仁 (69 次)、虫草菌粉 (63 次)、葛根 (54 次)、五味子 (53 次)、蜂胶 (48 次)、绞股蓝 (46 次)、丹参 (43 次)、黄精 (40 次)。使用频次 > 20 次的中药共计 32 味, 将其作为高频原料, 见表 1。

表 1 含灵芝的保健品配方中的高频原料 (频次 > 20)

Table 1 High-frequency ingredients (frequency > 20) in health product formulations containing *G. lucidum*

序号	原料名称	频次	频率/%	序号	原料名称	频次	频率/%
1	灵芝	862	100.00	17	三七	39	4.52
2	枸杞子	183	21.23	18	刺五加	33	3.83
3	西洋参	151	17.52	19	茶叶	33	3.83
4	灵芝孢子粉	140	16.24	20	何首乌	32	3.71
5	黄芪	101	11.72	21	大枣	32	3.71
6	人参	84	9.74	22	山楂	30	3.48
7	红景天	72	8.35	23	甘草	30	3.48
8	茯苓	71	8.24	24	山药	29	3.36
9	酸枣仁	69	8.00	25	银杏叶	28	3.25
10	虫草菌粉	63	7.31	26	香菇	27	3.13
11	葛根	54	6.26	27	淫羊藿	26	3.02
12	五味子	53	6.15	28	当归	26	3.02
13	蜂胶	48	5.57	29	马鹿茸	24	2.78
14	绞股蓝	46	5.34	30	蜂蜜	21	2.44
15	丹参	43	4.99	31	桑椹	20	2.32
16	黄精	40	4.64	32	麦冬	20	2.32

中药功效以止咳平喘 (866 次)、补气安神 (862 次) 为主, 也包括滋补肝肾 (200 次)、补气养阴 (191 次)、生津养血 (185 次)、益精明目 (183 次)、解毒 (162 次)、清热生津 (151 次)、宁心安神 (122 次)、健脾 (111 次), 见图 1。四气以平为主 (1 613 次); 五味以甘为主 (2 498 次); 归经以肺经 (1 900 次)、肾经 (1 844 次)、心经 (1 797 次)、肝经 (1 621 次) 为主, 见图 2。

## 2.2 剂型

检索得到的 857 种保健品剂型以胶囊剂 (456 次) 为主, 其他依次为口服液 (98 次)、片剂 (95 次)、颗粒剂 (56 次)、茶剂 (53 次)、粉剂 (41 次)、酒剂 (39 次)、冲剂 (10 次)、膏剂 (6 次)、丸剂 (3 次)。

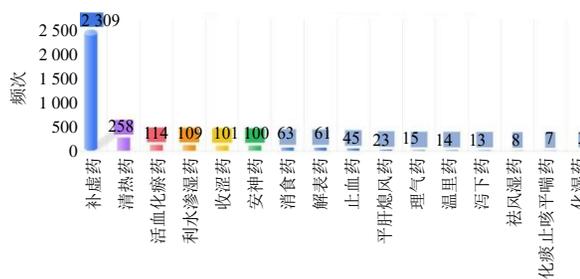


图 1 含灵芝保健品中的中药功效频次统计

Fig. 1 Frequency statistics of efficacy of traditional Chinese medicines (TCMs) in health products containing *G. lucidum*

## 2.3 保健功能

含灵芝的 857 种保健品功能共 22 种, 出现频次





化 (protein phosphorylation)、染色质重塑 (chromatin remodeling) 等方面; 在 CC 方面得到 173 个条目, 主要为细胞质膜 (plasma membrane)、细胞表面 (cell surface)、脂筏 (membrane raft); 在 MF 方面得到

345 个条目, 主要为在相同的蛋白质结合 (identical protein binding)、酶结合 (enzyme binding)、组蛋白 H3Y41 激酶活性 (histone H3Y41 kinase activity), 各功能结果按照排序选取前 10 条可视化, 具体见图 8。

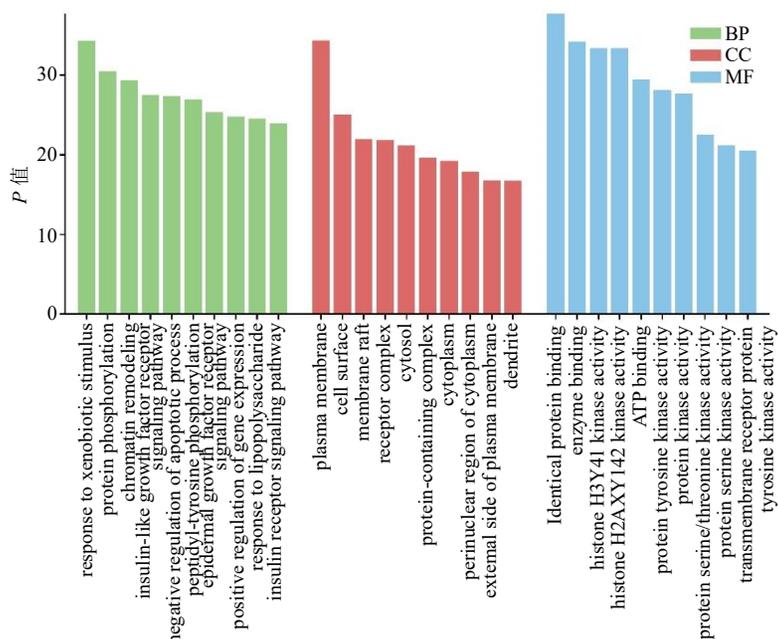


图 8 灵芝增强免疫力关键靶点 GO 富集分析 (前 10 条)

Fig. 8 GO enrichment analysis of key targets for *G. lucidum* enhancing immunity (first 10 entries)

KEGG 分析共富集了 201 条通路, 主要为癌症通路 (pathways in cancer)、乙型肝炎病毒 (hepatitis B)、脂质与动脉粥样硬化通路 (lipid and atherosclerosis) 等。排序前 30 的核心通路如图 9 所示。

### 2.7 分子对接结果

参考《中国药典》2020 年版和相关文献, 结合整理的数据库, 选择作为灵芝主要检测成分的齐墩果酸 (oleanic acid), 以及灵芝子实体的主要成分多糖、三萜及甾醇中含量最高的  $\beta$ -葡聚糖 ( $\beta$ -glucan)<sup>[3]</sup>、麦角甾醇 (ergosterol)<sup>[4]</sup>、灵芝酸 A (ganoderic acid A)<sup>[5]</sup> 作为灵芝的关键成分。PPI 网络中以度值排序, 排除与灵芝增强免疫力关联不大的磷酸甘油醛脱氢酶 (reduced glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH), 选取排名前 8 的靶点: 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL6)<sup>[19]</sup>、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (cysteine aspartate protease 3, CASP3)<sup>[20]</sup>、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL2)<sup>[21]</sup>、肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53)<sup>[22]</sup>、c-Jun 蛋白 (jun proto-oncogene, JUN)<sup>[23]</sup>、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor

receptor, EGFR)<sup>[24]</sup>、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)<sup>[23]</sup>, 与 4 个关键成分进行分子对接验证。如表 3 所示, 灵芝关键成分齐墩果酸、 $\beta$ -葡聚糖、灵芝酸 A、麦角甾醇与核心靶点亲和力较好, 能自发结合, 选取结果最好的前 12 位进行可视化, 见图 10。

## 3 讨论

### 3.1 数据挖掘

纳入分析的 857 种含灵芝的保健品中, 涉及 201 味中药原料, 共计频次为 3 243 次, 其中使用频次  $\geq 40$  次的中药分别为灵芝、枸杞子、西洋参、灵芝孢子粉、黄芪、人参、红景天、茯苓、酸枣仁、虫草菌粉、葛根、五味子、蜂胶、绞股蓝、丹参、黄精。保健品中药原料中功效以止咳平喘、补气安神为主, 四气以平为主, 五味以甘为主, 归经以肺经、肾经、心经、肝经为主。

保健功能方面, 有助于增强免疫力功能出现频次高达 571 次, 占比 54.85%, 显著高于其他功能, 这一结果表明, 增强免疫力是灵芝相关保健食品的核心应用方向, 且与传统功效“补气安神”中“扶正固本”

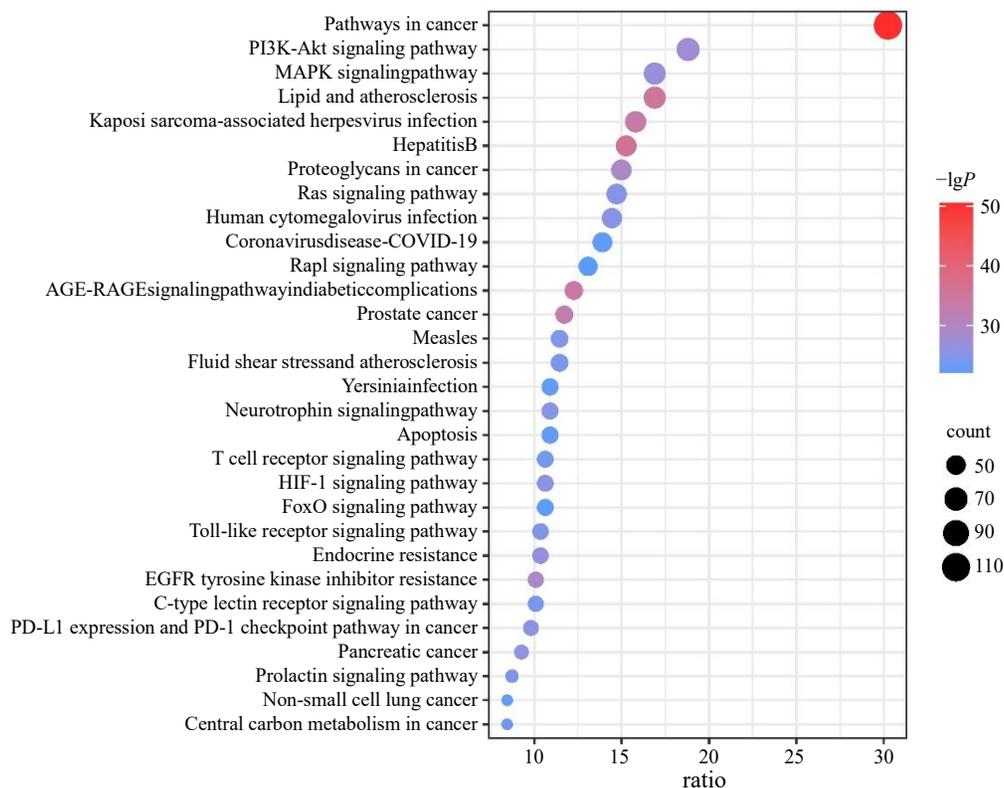


图9 灵芝增强免疫力关键靶点 KEGG 通路富集分析 (前 30 条)

Fig. 9 KEGG pathway enrichment analysis of key target for *G. lucidum* enhancing immunity (first 30 entries)

表3 灵芝关键成分与核心靶点的结合能

Table 3 Binding energies of key components of *G. lucidum* and core targets

关键成分	结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> )							
	IL6	CASP3	TNF	BCL2	TP53	JUN	EGFR	STAT3
齐墩果酸 (oleanic acid)	-8.0	-9.0	-7.2	-8.0	-9.3	-7.9	-7.0	-7.6
麦角甾醇 (ergosterol)	-8.3	-8.2	-6.0	-7.9	-8.7	-7.0	-7.3	-6.0
β-葡聚糖 (β-glucan)	-5.6	-6.5	-7.0	-6.6	-7.2	-7.8	-5.9	-6.1
灵芝酸 A (ganoderic acid A)	-7.5	-8.5	-8.5	-8.2	-8.7	-8.9	-7.2	-7.1

1 kcal=4.18 kJ.

的机制存在潜在关联，也与灵芝的传统功效及现代药理研究高度契合。灵芝多糖和三萜类化合物是其主要的药理活性成分，灵芝多糖能够增强免疫细胞活性和数量，提高机体免疫力<sup>[25-26]</sup>。灵芝的补气安神作用与免疫调节作用相辅相成，气血充足能够支持免疫系统的正常运作，而免疫力的提升也有助于缓解疲劳和改善整体健康状态。

剂型方面，含灵芝的保健食品剂型以胶囊剂为主，这可能与胶囊剂的工艺简单、可有效掩盖灵芝的苦味有关，同时胶囊剂易于吞服，服用后其中的功能成分可快速作用于机体，直接参与调节过程，进而实现良好的保健效果，也可能与灵芝提取物中活性成分

如多糖、三萜易吸湿或遇光分解<sup>[25,27]</sup>，且部分提取物直接接触消化道黏膜可能引发不适有关，胶囊剂可通过掩味、缓释及保护活性成分等优势提升产品稳定性和服用依从性。这一发现与含三七、淫羊藿<sup>[16,28]</sup>等原料的保健食品剂型选择规律一致，提示胶囊剂在含高活性成分的保健品中具有普适性。

### 3.2 关联规则分析

关联规则分析显示，有助于增强免疫力的保健品中，灵芝-灵芝孢子粉、灵芝-枸杞子、灵芝-西洋参、灵芝-黄芪、灵芝-人参、灵芝-虫草菌粉支持度位居前6。灵芝与灵芝孢子粉、枸杞子、西洋参、黄芪、人参、虫草菌粉配伍规律显示出较高的支持度，这些配伍组

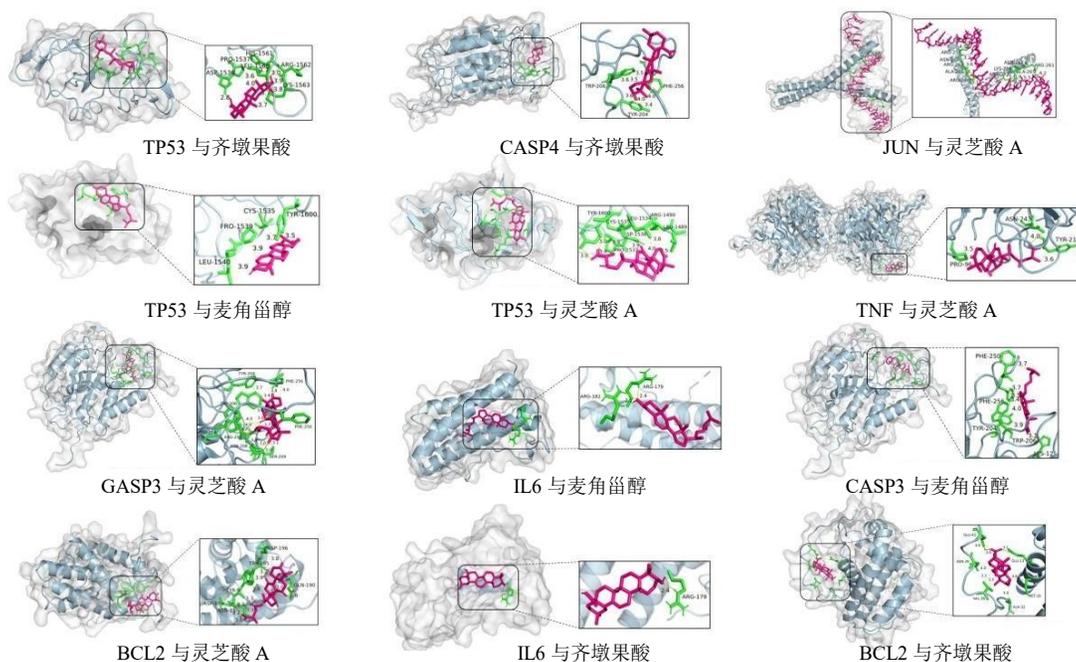


图 10 关键成分与核心靶点分子对接图

Fig. 10 Molecules docking diagram of key components and core targets

合的作用规律深度契合中医药“君、臣、佐、使”组方理论。在这些药对中，灵芝性平味甘，归肺心经，主司扶正固本，通常作为“君药”发挥核心作用，现代研究证实其多糖、三萜类成分可通过 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路激活固有免疫<sup>[29]</sup>；与灵芝配伍的“臣药”如黄芪、人参，助君药增效，二者性甘温，补气升阳，与灵芝形成“气药协同”，灵芝多糖提升免疫细胞活性，人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、黄芪甲苷可促进淋巴细胞增殖<sup>[30-31]</sup>；枸杞子滋肾阴、西洋参益气养阴，二者为“佐”，调和灵芝的平性，防止长期服用温补过甚，体现“阴阳平衡”思想，枸杞多糖可通过调节树突状细胞前体数量，与灵芝  $\beta$ -葡聚糖共同作用于免疫系统，两者协同可增强肠道黏膜免疫应答<sup>[32]</sup>；虫草菌粉归肺、肾经，引药入靶器官，其虫草素与灵芝酸可调节 Th1/Th2 细胞平衡<sup>[33]</sup>，实现“归经导向”增效。

灵芝孢子粉为灵芝的生殖细胞，其多糖和三萜含量更高，可显著增强免疫调节活性<sup>[34-37]</sup>；枸杞子滋补肝肾、益精明目，其富含的枸杞多糖可通过激活 T 淋巴细胞和巨噬细胞增强免疫<sup>[38]</sup>；西洋参补气养阴、清热生津，与灵芝配伍可兼顾气阴双补，缓解灵芝单用可能引起的燥热倾向<sup>[39]</sup>；虫草菌粉具有补肺益肾、止咳平喘的作用，对慢性阻塞性肺疾病也有一定影响<sup>[40]</sup>。此外，黄芪、人参等补气药与灵芝的也常常联合<sup>[41-43]</sup>应用，

符合中医“正气存内，邪不可干”的治则，现代药理学亦证实这些组合可通过多靶点、多通路协同调控免疫网络。

含灵芝的“有助于增强免疫力”保健品中的中药原料使用规律不仅符合现代药理学的理论，也均有助于增强免疫力的作用，同时也与传统的配伍理论中的“君、臣、佐、使”思想相契合。

### 3.3 网络药理学与分子对接

本研究通过 TCMSP、HERB、SymMap、TCMID、ETCM2.0、HIT 数据库及相关文献获得 298 个灵芝活性成分及 1 114 个作用靶点；以“immune enhancement”“immunomodulation”“immune response”等为关键词，结合“增强免疫力”“免疫力”“免疫调节”等中文关键词检索文献补充，覆盖免疫相关术语，筛选得到免疫力相关的潜在靶点 367 个；通过筛选确定了灵芝增强免疫力的 8 个核心靶点：IL6、CASP3、TNF、BCL2、TP53、JUN、EGFR、STAT3。

灵芝增强免疫力的关键靶点的 GO 富集分析结果显示，灵芝增强免疫力主要通过对外源性刺激的反应、蛋白质磷酸化、染色质重塑等方面等生物学过程，以及相同的蛋白质结合、酶结合、组蛋白 H3Y41 激酶活性等分子功能方面发挥作用。

根据 KEGG 通路分析可知，灵芝可能通过调控肿瘤微环境中的免疫应答发挥抗癌及免疫增强作用，其

有效成分如多糖、三萜可通过激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路促进自然杀伤细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的增殖与活性, 增强免疫系统对癌细胞的识别与清除<sup>[44]</sup>, 灵芝三萜可抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路中细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的过度激活, 减少肿瘤细胞免疫逃逸相关因子的表达<sup>[45]</sup>。灵芝中的  $\beta$ -葡聚糖可能通过激活 TLR4 信号通路诱导  $\gamma$  干扰素分泌, 增强抗病毒免疫应答<sup>[46]</sup>。灵芝甾醇类成分可能通过调节 PI3K/Akt 信号通路改善巨噬细胞脂质代谢, 抑制泡沫细胞形成, 并增强巨噬细胞的炎症抑制功能<sup>[47]</sup>。灵芝三萜可上调 PI3K/Akt 通路活性, 改善胰岛素抵抗, 增强胰岛素敏感性, 间接恢复免疫细胞的代谢功能<sup>[48]</sup>。灵芝中的环肽类成分可能通过抑制 MAPK 信号通路中氨基末端激酶 (jun kinase, JNK) 和 p38 的磷酸化, 阻断病毒介导的免疫细胞凋亡, 维持 CD8<sup>+</sup> T 细胞和自然杀伤细胞的抗病毒活性, 灵芝酸可靶向 PI3K/Akt 通路促进干扰素调节因子的核转位增强宿主抗病毒基因表达<sup>[48]</sup>。其甾醇类成分可能通过激活 PI3K-Akt-mTOR 通路增强树突状细胞的抗原呈递能力, 促进肿瘤特异性 T 细胞应答, 还可抑制 EGFR 抑制剂耐药性相关信号如 STAT3<sup>[49]</sup>, 逆转肿瘤微环境中的免疫抑制。灵芝多糖可能通过 TLR4/NF- $\kappa$ B/髓样分化蛋白 88 (myeloid differential protein 88, MyD88) 信号通路抑制肝星状细胞 HSC 的激活, 减轻肝脏炎症和纤维化<sup>[50]</sup>, 这种抗炎作用可能与其阻断晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体 (advanced glycation end products-receptor for advanced glycosylation end products, AGE-RAGE)-NF- $\kappa$ B 信号通路, 减轻糖尿病免疫抑制有关。灵芝酸可能通过阻断 EGFR/PI3K/Akt 这一信号轴, 抑制耐药相关蛋白表达, 从而恢复 T 细胞对耐药肿瘤细胞的杀伤功能<sup>[51]</sup>。已有研究证明, 灵芝通过增加巨噬细胞的活性、一氧化氮 (NO) 的产生以及葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的活性来增强免疫反应, 对 BALB/c 小鼠腹腔巨噬细胞的功能具有免疫调节作用<sup>[52]</sup>, 影响 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞等免疫细胞和免疫相关细胞, 促进免疫器官生长、细胞因子释放和其他免疫调节功能<sup>[53]</sup>。

分子对接结果也表明, 灵芝的关键成分 (齐墩果酸、 $\beta$ -葡聚糖、灵芝酸 A、麦角甾醇) 具有显著结合活

性, 其中齐墩果酸与 TP53 受体的结合能达  $-9.3$  kcal/mol, 形成稳定复合物。

### 3.4 局限性

本研究存在一定局限性, 未能开展实验验证工作, 尽管提供了基于数据挖掘和分子对接的理论预测, 但这些结果还需通过实验来进一步确认。因此, 未来的研究可通过体外实验、动物实验等手段来验证灵芝活性成分的免疫增强作用及其作用靶点, 以验证本研究中发现的灵芝活性成分的关键作用靶点及信号通路, 从而为灵芝保健品的开发提供更全面和可靠的依据。

## 4 结论

本研究借助数据挖掘、关联分析技术, 系统分析了含灵芝的保健品的剂型、主要保健功能、适宜人群与不适宜人群、涉及中药的使用频次及其功效、四气、五味、归经和常用原料的组合, 为灵芝后续保健品的研发提供思路。同时, 通过网络药理学与分子对接研究, 初步探明灵芝主要保健功能的潜在靶点与作用机制路径, 为其在保健品领域的进一步研发奠定理论基础。

**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: 195.
- [2] 赵丽媛, 祝芙蓉, 黄梓芮, 等. 灵芝活性成分及其对肠道菌群和机体代谢影响的研究进展 [J]. 食品与发酵工业, 2022(11): 297-302.
- [3] 翟哲, 陶玲玲, 刘旭菡, 等. 灵芝多糖作为佐剂在黏膜免疫中的应用研究进展 [J/OL]. 天然产物研究与开发 [2025-01-15]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20250114.1639.002.html>.
- [4] 傅薇澄, 吴卓清, 陈天娇, 等. 灵芝甾醇类化学成分及生物活性研究进展 [J]. 菌物研究, 2025, 23(2): 93-106.
- [5] 杨宝珠, 唐传红, 谭贻, 等. 灵芝三萜结构和生物活性及高产三萜菌株的研究进展 [J]. 食用菌学报, 2023(5): 103-112.
- [6] 金敏, 崔玉龙, 李梦琦, 等. 灵芝酸结构、药理作用及机制研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(3): 500-510.
- [7] Ekiz E, Oz E, Abd El-Aty A M, et al. Exploring the potential medicinal benefits of *Ganoderma lucidum*: From metabolic disorders to coronavirus infections [J]. *Foods*, 2023, 12(7): 1512.
- [8] Zhao C, Zhang C C, Xing Z, et al. Pharmacological effects of natural *Ganoderma* and its extracts on neurological

- diseases: A comprehensive review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 1160-1178.
- [9] 冉靖, 姚遵宝, 徐慧, 等. 灵芝化学成分、药理作用及质量标志物预测分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(5): 172-182.
- [10] Ahmad M F, Ahmad F A, Hasan N, *et al.* *Ganoderma lucidum*: Multifaceted mechanisms to combat diabetes through polysaccharides and triterpenoids: A comprehensive review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 268(Pt 1): 131644.
- [11] He X Y, Chen Y W, Li Z H, *et al.* Germplasm resources and secondary metabolism regulation in Reishi mushroom (*Ganoderma lucidum*) [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(3): 376-3820.
- [12] 张凤丽, 黄文琪, 赵立娜. 菌草灵芝醇提物对免疫损伤小鼠的改善作用 [J]. *中国食品学报*, 2025, 25(1): 151-159.
- [13] Liu C W, Song X M, Li Y Z, *et al.* A comprehensive review on the chemical composition, pharmacology and clinical applications of *Ganoderma* [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(8): 1983-2040.
- [14] 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]. (2002-10-20) [2025-06-22]. [https://zwfw.nhc.gov.cn/kzx/zcfg/xspylsp\\_237/200202/t20020228\\_1316.html](https://zwfw.nhc.gov.cn/kzx/zcfg/xspylsp_237/200202/t20020228_1316.html).
- [15] Liu H F, Feng X, Wang D F, *et al.* Mechanism of Sishen Pills-Tongxie Yaofang in the treatment of ulcerative colitis based on network pharmacology and experimental verification [J]. *Sci Tradit Chin Med*, 2024, 2(3): 224-236.
- [16] 刘树森, 王敏, 刘永铭, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的三七保健品组方规律及增强免疫力保健功能研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(1): 205-216.
- [17] 杨昕宇, 贾晓益, 宣自华, 等. 基于生物信息分析及实验验证探讨温胃舒颗粒对脾胃虚寒证功能性消化不良大鼠的治疗作用 [J]. *中国实验方剂学杂志* [2025-04-25]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20250608>.
- [18] 苏文瑞, 陆志远, 宣自华, 等. 基于网络药理学和单细胞转录组探究灵芝蜂胶胶囊抗肝细胞癌的潜在机制 [J]. *西北药学杂志*, 2024, 39(6): 27-37.
- [19] Wang M X, Chen L, He J, *et al.* Structural insights into IL-6 signaling inhibition by therapeutic antibodies [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(3): 113819.
- [20] Huang K H, Fang W L, Li A F, *et al.* Caspase-3, a key apoptotic protein, as a prognostic marker in gastric cancer after curative surgery [J]. *Int J Surg*, 2018, 52: 258-263.
- [21] Hafezi S, Rahmani M. Targeting BCL-2 in cancer: Advances, challenges, and perspectives [J]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1292.
- [22] Yuan G, Mao J X, Li Z. Systematically investigate the mechanism underlying the therapeutic effect of emodin in treatment of prostate cancer [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 413.
- [23] Chen C Y, Liu K Y, Wang Y S, *et al.* *In vitro* colonic fermentation of fermented *Radix Astragali* by *Poria cocos* and anti-hyperuricemia mechanism based on network pharmacology and experiment verification [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1466702.
- [24] Martín F, Alcon C, Marín E, *et al.* Novel selective strategies targeting the BCL-2 family to enhance clinical efficacy in ALK-rearranged non-small cell lung cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 194.
- [25] Kou F, Ge Y F, Wang W H, *et al.* A review of *Ganoderma lucidum* polysaccharides: Health benefit, structure-activity relationship, modification, and nanoparticle encapsulation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 243: 125199.
- [26] Xie J, Lin D M, Li J, *et al.* Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide ameliorating cyclophosphamide-induced immune dysfunctions based on metabolomics analysis [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1179749.
- [27] 毛雪, 殷博, 张欣, 等. 破壁灵芝孢子粉多糖抗氧化活性及稳定性研究 [J]. *中国农学通报*, 2024(35): 130-137.
- [28] 刘永铭, 刘树森, 熊轶喆, 等. 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 [J]. *中草药*, 2024, 55(6): 2027-2039.
- [29] Jiang Y D, Wang Z, Wang W S, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide alleviates cognitive dysfunction by inhibiting neuroinflammation via NLRP3/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 338(Pt 2): 119065.
- [30] Bi S, Chi X, Zhang Y, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> enhanced immune responses to infectious bursal disease vaccine in chickens with oxidative stress induced by cyclophosphamide [J]. *Poult Sci*, 2018, 97(8): 2698-2707.
- [31] 黄仕文, 邵晓寒, 张雪, 等. 黄芪甲苷IV干预低糖介导的肿瘤免疫抑制微环境作用及其机制研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(11): 1201-1211.
- [32] Chen S N, Nan F H, Liu M W, *et al.* Evaluation of immune modulation by  $\beta$ -1,3;1,6 *D*-glucan derived from *Ganoderma lucidum* in healthy adult volunteers, A randomized controlled trial [J]. *Foods*, 2023, 12(3): 659.
- [33] Liu Z L, Wu S X, Zhang W T, *et al.* Cordycepin mitigates dextran sulfate sodium-induced colitis through improving gut microbiota composition and modulating Th1/Th2 and Th17/Treg balance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 180: 117394.

- [34] Xu J H, Li P. Researches and application of *Ganoderma* spores powder [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1181: 157-186.
- [35] 包县峰, 徐勇, 刘维明, 等. 灵芝孢子粉生物活性成分及药理作用 [J]. *食品工业科技*, 2020, 41(6): 325-331.
- [36] Zheng W W, Lan S Q, Zhang W X, et al. Polysaccharide structure evaluation of *Ganoderma lucidum* from different regions in China based on an innovative extraction strategy [J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 335: 122079.
- [37] 王思维, 陈云娜, 陈卫东, 等. 灵芝孢子粉通过 JAK1/STAT6 信号通路抑制 M2 型巨噬细胞极化 [J]. *中南药学*, 2023, 21(6): 1417-1421.
- [38] 田阳, 龚桂萍, 路宇, 等. 枸杞子多糖不同组分的双向免疫调节机制研究进展 [J]. *食品科学*, 2022, 43(23): 356-366.
- [39] 武万兴, 段志辉, 薛璃轩, 等. 基于网络药理学研究灵芝-西洋参-冬虫夏草复方增强免疫力活性及作用机制 [J]. *食品工业科技*, 2023, 44(8): 392-404.
- [40] 孙煜昕, 杨硕, 刘波, 等. 发酵虫草菌粉(Cs-4)对慢性阻塞性肺疾病大鼠及肺组织蛋白质组学的作用 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(12): 2833-2838.
- [41] 张文君, 宋扬, 胡扬, 等. 灵芝抗肿瘤作用及其配伍的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(16): 5390-5398.
- [42] 王晨, 刘苏杰, 阮佳鑫, 等. 基于代谢组学和网络药理学探讨“黄芪-玉竹-灵芝”配伍治疗慢性支气管炎作用机制 [J]. *药物评价研究*, 2024(11): 2475-2488.
- [43] Gao X, Homayoonfal M. Correction: Exploring the anti-cancer potential of *Ganoderma lucidum* polysaccharides (GLPs) and their versatile role in enhancing drug delivery systems: A multifaceted approach to combat cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 178.
- [44] 沈瑞, 徐静, 王雷, 等. 灵芝多糖调控 PI3K/Akt 信号通路抑制肝癌细胞恶性表型 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023(6): 88-94.
- [45] Jiao C W, Qiu J S, Gong C C, et al. *Ganoderma lucidum* extract reverses multidrug resistance in breast cancer cells through inhibiting ATPase activity of the P-glycoprotein via MAPK/ERK signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2025, 444(2): 114355.
- [46] Ren L, Zhang J, Zhang T H. Immunomodulatory activities of polysaccharides from *Ganoderma* on immune effector cells [J]. *Food Chem*, 2021, 340: 127933.
- [47] Abdelmoaty A A A, Chen J, Zhang K, et al. Senolytic effect of triterpenoid complex from *Ganoderma lucidum* on adriamycin-induced senescent human hepatocellular carcinoma cells model *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1422363.
- [48] Chen L, Wu B F, Mo L, et al. High-content screening identifies ganoderic acid A as a senotherapeutic to prevent cellular senescence and extend healthspan in preclinical models [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2878.
- [49] Zhang J, Qu Z P, Xiao X, et al. A novel sensitizer reduces EGFR-TKI resistance by regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway and autophagy [J]. *Heliyon*, 2024, 11(1): e41104.
- [50] Chen C J, Chen J J, Wang Y, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide inhibits HSC activation and liver fibrosis via targeting inflammation, apoptosis, cell cycle, and ECM-receptor interaction mediated by TGF- $\beta$ /Smad signaling [J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154626.
- [51] An S J, Anneken A, Xi Z Q, et al. Regulation of EGF-stimulated activation of the PI-3K/AKT pathway by exocyst-mediated exocytosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(48): e2208947119.
- [52] Hu Y L, Lin Z X, Fu H R, et al. Immunomodulatory effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract on peritoneal macrophage function of BALB/c mice [J]. *Cell Mol Biol*, 2022, 68(4): 31-34.
- [53] Wang X, Lin Z B. Immunomodulating effect of *Ganoderma* (Lingzhi) and possible mechanism [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1182: 1-37.

[责任编辑 潘明佳]