

基于数据挖掘和网络药理学分析白及的用药规律及白及-白蔹治疗“痈疽、疮疡”的作用机制

李菲菲, 张洪怡, 王 彬, 王伟超, 刘佳雯, 胡 媛, 陈 林, 刘友平, 王 福, 陈鸿平*

成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

摘要: **目的** 基于多维数据分析方法探讨含白及 *Bletillae Rhizoma* 组方的用药规律及其潜在分子机制。**方法** 收集《中医方剂大辞典》中含白及的方剂, 对其朝代、剂型、用法、制法、主治病症、药物使用频次及剂量、功效类别、性味归经等进行统计, 通过关联规则、聚类分析探讨配伍规律。通过数据库获取白及-白蔹药对的活性成分及其作用靶点, 筛选“痈疽、疮疡”疾病靶点, 进一步进行拓扑分析, 揭示白及-白蔹治疗“痈疽、疮疡”的潜在靶点, 并对潜在靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析。根据网络药理学结果, 对核心成分与靶点蛋白进行分子对接验证和分子动力学模拟。**结果** 获得含白及有效方剂 531 首, 涉及中药 579 味, 性味以寒、温、平、苦、辛、甘为主, 主要归于肝经、肺经、胃经、脾经, 剂型以膏剂或散剂为主, 主要用油或水制得, 多外用。531 首方剂共计主治病症 179 种, 按《中医方剂大辞典》第十一册病证索引页分为 29 大类, 其中频次较高的依次为“痈疽、疮疡”类、“皮肤科病证”类、“伤科病证”类、“气血津液病证”类。剂量分析发现白及常用剂量为 3.73 g, 与其他药物多以 1:1 的比例配伍。网络药理学分析结果显示, 白及-白蔹药对治疗“痈疽、疮疡”的核心活性成分有二氢菲并吡喃酚、没食子儿茶素、1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol、蒽酚、豆甾醇、谷甾醇、1-(4-hydroxybenzyl)-4-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene-2,7-diol, 主要是甾醇类和芳烃类成分。核心靶点有蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1)、半胱天冬氨酸蛋白酶 3 (cysteine aspartate protease 3, CASP3)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、信号转导-转录活化因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL2)、JUN 原癌基因 (JUN proto-oncogene, JUN), 生物学通路主要作用于癌症、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-Akt、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路, 其功能主要为抑制癌症转录因子、调节酶活性和炎症相关基因表达等。分子对接及分子动力学模拟结果显示白及-白蔹药对中的核心成分与靶点蛋白均具有较好的结合活性。其中二氢菲并吡喃酚可能通过调节 PI3K-Akt 通路影响 STAT3 表达, 从抗炎及组织修复等方面有效治疗“痈疽、疮疡”。**结论** 白及可与多种药物配伍治疗不同疾病, 与白蔹配伍通过多途径、多靶点、多通路治疗“痈疽、疮疡”。**关键词:** 白及; 白及-白蔹; 数据挖掘; 网络药理学; 痈疽; 疮疡; 二氢菲并吡喃酚; 没食子儿茶素; 磷脂酰肌醇-3-羟激酶-蛋白激酶 B; 丝裂原活化蛋白激酶

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)24-9090-19

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.24.020

Analysis of medication rules of *Bletillae Rhizoma* and mechanism of *Bletillae Rhizoma*-*Ampelopsis Radix* herb pair in treatment of “carbuncles and abscesses” based on data mining and network pharmacology

LI Feifei, ZHANG Hongyi, WANG Bin, WANG Weichao, LIU Jiawen, HU Yuan, CHEN Lin, LIU Youping, WANG Fu, CHEN Hongping

School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Objective To explore the medication rules and potential molecular mechanisms of prescriptions containing Baiji (*Bletillae Rhizoma*) based on multi-dimensional data analysis methods. **Method** The prescriptions containing *Bletillae Rhizoma* in the *Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions* were collected and organized. Statistical analyses were conducted on

收稿日期: 2025-08-21

基金项目: 四川省科技计划项目资助 (2021ZHFP0137)

作者简介: 李菲菲, 硕士研究生, 研究方向为中药化学有效成分与质量标准应用。E-mail: 3424509264@qq.com

*通信作者: 陈鸿平, 教授, 硕士生导师, 从事中药化学有效成分与质量标准应用研究。E-mail: chen_hongping@126.com

parameters including historical dynasties, dosage forms, administration routes, preparation methods, therapeutic indications, frequency of use and dosage, efficacy categories, and properties (nature, flavor, and meridian tropism). Association rule mining and cluster analysis were employed to explore the compatibility patterns. The active components and their potential targets of the *Bletillae Rhizoma*-Bailian (*Ampelopsis Radix*) herb pair were obtained from public databases, and the disease-related targets associated with “carbuncles and abscesses” were identified through database screening. Topological network analysis was performed to identify the potential targets of the herb pair in treating “carbuncles and abscesses”. Gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analyses were subsequently conducted. Molecular docking validation was performed using AutoDock software based on the results of network pharmacology. The optimal binding energy complexes from molecular docking were subjected to 100 ns molecular dynamics simulation. **Results** A total of 531 effective prescriptions containing *Bletillae Rhizoma* were collected, involving 579 types of Chinese herbs. The herbs were mainly characterized by cold, warm, or neutral properties, and by bitter, pungent, or sweet flavors, predominantly entering the liver, lung, stomach, and spleen meridians. Most prescriptions were prepared as ointments or powders, typically processed with oil or water, and primarily administered externally. The 531 prescriptions were used to treat 179 symptoms, which were classified into 29 major categories according to the symptom index in Volume 11 of the *Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions*. The categories with the highest frequency were “carbuncles and abscesses”, “dermatological diseases and syndromes”, “traumatological diseases and syndromes”, and “diseases and syndromes of *qi*, blood, essence, and body fluids.” Dosage analysis revealed that the common dosage of *Bletillae Rhizoma* was 3.73 g, usually combined with other Chinese herbs at an approximately 1 : 1 ratio. Network pharmacology analysis showed that the core active components of *Bletillae Rhizoma*-*Ampelopsis Radix* herb pair for treating “carbuncles and abscesses” were bletl A, (–)-catechin gallate, 1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol, spinasterol, stigmasterol, sitosterol, and 1-(4-hydroxybenzyl)-4-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene-2,7-diol, mainly belonging to sterols and aromatic hydrocarbon classes. The key targets included AKT1, TNF, BCL2, EGFR, JUN, CASP3, STAT3, and the biological pathways mainly involved cancer (pathways in cancer), phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K)-protein kinase B (Akt), mitogen-activated protein kinase, etc. with functions mainly inhibiting cancer transcription factors, regulating enzyme activity, and regulating the expression of inflammation-related genes. Molecular docking and molecular dynamics simulation results showed that the core components of *Bletillae Rhizoma*-*Ampelopsis Radix* herb pair had good binding activity with the target proteins. Among them, bletl A can regulate the PI3K-Akt pathway to affect STAT3 expression, effectively treating “carbuncles and abscesses” through anti-inflammatory and tissue repair effects. **Conclusion** *Bletillae Rhizoma* can be combined with various herbs to treat multiple diseases, mainly exerting the effects of reducing swelling, promoting tissue regeneration, and relieving pain and bleeding. Its combination with *Ampelopsis Radix* exerts therapeutic effects on “carbuncles and abscesses” through multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanisms.

Key words: *Bletillae Rhizoma*; *Bletillae Rhizoma*-*Ampelopsis Radix* herb pair; data mining; network pharmacology; carbuncles; abscesses; bletl A, (–)-catechin gallate; PI3K-Akt; MAPK

白及为兰科植物白及 *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. f.的干燥块茎，具有收敛止血、消肿生肌之功，多用于咯血、吐血、外伤出血、疮疡肿毒、皮肤皲裂^[1]。素有“血家圣药”“美白仙子”之称。现代研究表明白及具有抗菌、止血、抗溃疡、抗氧化、促进伤口愈合等作用，被开发用于生物材料的合成原料和药物负载的载体^[2]。临床上常用白及粉末联合其他药物治疗创面、溃疡^[3-4]或调成膏状、膜状治疗黄褐斑^[5]。

白及始载于《神农本草经》，用药历史悠久^[6]。总结并传承白及用药经验可全面了解其配伍规律，传承中医药文化，丰富临床应用，促进资源开发。虽然有研究对白及古今用药规律进行了系统考证^[7]，但仍缺少其相关疾病与证型的用药配伍与剂量等的

系统研究。随着现代信息技术的发展，数据挖掘技术在中药组方配伍规律研究中的应用日益广泛，主要采用分类分析、聚类分析及关联规则分析等方法^[8]。这些技术的应用不仅能够总结传统用药规律，还可发现潜在的药物配伍关系，为新药研发和药物研究提供重要参考依据^[8-10]。《中医方剂大辞典》是一部归入国家中医药管理局科研课题的方剂学大型工具书，详尽收录了中医药及有关文献中的名方 9 万余首，是对方剂研究成果的一次大总结^[11-12]。本研究采集《中医方剂大辞典》中含有白及的方剂数据，运用多种软件对数据进行关联规则分析及聚类分析，挖掘其主治疾病、组方配伍规律，以期在现代白及临床应用及新药开发提供科学参考^[13]。研究药物与靶蛋白的相互作用可阐明分子机制并改进

治疗效果,实验检测手段难以满足小分子-靶点互动的高通量筛选需求,网络药理学的应用可提供有效解决方案。本研究运用网络药理学方法,对白及-白芷活性成分进行筛选并建立靶点互作网络,筛选白及-白芷改善“痈疽、疮疡”的核心靶点与通路,通过分子对接和动力学模拟方法对核心活性成分与关键靶点间的构效关系及结合稳定性进行验证,系统论证白及-白芷活性成分对关键疾病的调控机制^[14]。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 数据来源 检索《中医方剂大辞典》,筛选组成中明确含有白及的方剂,不包括只存在用法、加减、临证举例、备考中含有白及的方剂、书中写“一本做白及”等不明确的方剂、书中写“如无,以白及代之”的方剂。方名相同而组成不同的方剂按不同方剂累计。共得到符合条件的方剂 531 首。利用 Microsoft Excel 2016 将所选方剂的方名、方源、朝代、用法、制法、主治疾病、药物组成及剂量、性味归经等数据进行整理并建立数据库。

1.1.2 数据规范化处理 录入中药以《中国药典》2020 年版(以下简称《中国药典》)为标准,并参考《中华本草》^[15]、《中药学》^[16]及《中药大辞典》^[17]规范中药名称,如白敛统一为白芷、麦门冬规范为麦冬、川军规范为大黄。同种药物不以地域、炮制方法区分,均记录为同种药物。如官桂、桂心、桂皮等统一为“肉桂”,但性味功效差异较大者仍按不同药物记录,如“生地黄”和“熟地黄”^[18]。

方剂中药物的性味归经参照《中国药典》,药典中没有的则参照《中华本草》和《中药学》(新世纪第 5 版)规范化处理,并除去对性味的修饰词,如“微寒”“微苦”分别统一为“寒”“苦”。药物归经按所载录入,不做主次区分。

中药用量单位参照相关文献进行规范^[19],标准为东汉至唐代,1 斤=220 g,1 两=13.75 g,一分=0.86 g;宋代至元代,1 两=41.3 g,1 钱=4.13 g;明代至今,1 斤=500 g,1 两=37.3 g,1 钱=3.73 g,并将方剂中不同剂型用量进行统一,其中丸、散(服散)、膏相当于汤剂的 1/10,煮散用量相当于汤剂的 1/2~1/3;此外,若方中表述剂量为适量、少许等模糊说法,则不纳入统计。

方剂的主治病证以《中医方剂大辞典》附录中明确记载的为依据。

1.1.3 数据分析

(1) 用药特征分析:对所得方剂中中药频次及剂量、性味归经、中药功效分类、用法、制法、主治病症及其分类进行统计分析并计算相应的频率以及出现的概率。

概率=中药出现频次/方剂数

频率=中药出现频次/中药总频数

(2) 关联规则分析:关联规则用于方剂配伍研究能寻找药物之间的相互联系和整体用药规律^[8]。运用 IBM SPSS Mmodeler 18.0 对含白及方剂中的高频中药进行关联规则分析,运用 Apriori 算法设置最低条件:支持度=20%,最小规则置信度=90%,最大前项数=2,提升度>1.0^[12],并绘制复杂网络图。其中连线的粗细程度代表 2 种药物在方剂中同时出现的频次。将关联规则相关的前项、后项、置信度等导出至 Excel 表格。其中支持度代表该药物组合出现的概率;置信度代表前项药物使用的情况下,使用后项药物的概率;提升度则代表前项药物使用的情况下,后项药物使用概率提升的程度^[20]。

(3) 系统聚类分析:使用 Origin 2021 软件,对高频中药进行系统聚类分析,并制作聚类谱系图分析潜在药物组合。

1.2 白及-白芷药对治疗“痈疽、疮疡”的网络药理学分析

1.2.1 白及、白芷化学成分及潜在靶点筛选 利用 TCMSP 数据库(<http://www.tcmsp-e.com/>)检索关键词“白及”和“白芷”,根据 ADME[吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion)]系统关键参数筛选出潜在活性成分。从 PubChem 数据库中得到化合物的结构和 SMILES 代码,将筛选的活性化合物通过 Swiss Target Prediction 数据库预测人类靶标并鉴定潜在的活性靶标^[21]。

1.2.2 “痈疽、疮疡”靶点筛选 《中医外科学》^[22]显示,痈指气血被邪毒壅聚而发生的化脓性疾病;外痈是指发生于体表皮肉之间的急性化脓性疾病,相当于西医学的皮肤浅表脓肿、急性化脓性淋巴结炎等;疽指气血被毒邪阻滞而发于皮肉筋骨的疾病,常分为有头疽和无头疽 2 类。有头疽是发生在肌肤间的急性化脓性疾病,相当于西医学的痈;无头疽是指多发于骨骼或关节间等深部组织的化脓性疾病,相当于西医学的骨髓炎、化脓性关节炎等。疮疡广义上是一切体表外科疾患的总称;狭义是指

发于体表的化脓性疾病，相当于西医学的溃疡、疮。《WHO 西太平洋地区传统医学名词术语国际标准》^[23]中规范：疮疡标准译名为“sore and ulcer”，痈、有头疽译名为“carbuncle”，脱疽译名为“gangrene”。故以“carbuncle”“gangrene”“sores”“ulcers”为关键词^[12]，通过 GeneCards 数据库、Drugbank 数据库和 OMIM 数据库收集“痈疽、疮疡”的相关靶点。整合 GeneCards 数据库中 Score>10 的靶点，Drugbank 数据库和 OMIM 数据库中的所有靶点根据基因 Symbol 去除重复项，即得“痈疽、疮疡”相关靶标，用于后续分析。

1.2.3 蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络的构建 将白及-白芷治疗“痈疽、疮疡”的“成分-疾病”共同靶点导入 STRING 数据库，设置生物种类为“HOMO sapiens”，置信度>0.40，分析得到蛋白质互作关系。进一步采用 Cytoscape 3.9.1 软件构建 PPI 网络图并进行拓扑学分析。

1.2.4 药物-活性成分-疾病靶点网络图的构建 采用 Veen 2.1 在线作图工具获得成分相关靶点和疾病相关靶点映射，绘制药-疾病交集靶点图。将 PPI 结果导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化分析，构建“药物-成分-靶点”相互作用网络。筛选节点度值、接近中心性数和介度中心性数高于均值的靶点，作为网络的核心靶点。

1.2.5 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) 富集分析 利用 DAVID 数据库和 METASCAPE 数据库，对生物过程 (biological process, BP)、细胞组成 (cell composition, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 进行 GO 和 KEGG 通路分析。基于 *P* 值和 FDR 筛选，获得潜在靶点的 GO 生物功能结果及 KEGG 通路富集结果，并进行可视化分析。

1.3 分子对接

基于绘制的“药物-活性成分-靶点”网络及 PPI 网络图筛选出 degree 值排名前 7 的核心靶点和排名前 7 的核心成分进行分子对接。在 PDB 数据库获取关键靶点蛋白的 3D 结构，利用 Pymol 软件和 Auto Dock Tools1.5.7 软件对蛋白和有效成分的 3D 结构进行去水、去除原有配体、加氢以及计算结合能等处理^[24]，并转化为*.pdbqt 格式，通过 Pymol 确定活性口袋位置，最后使用 AutoDock Vina 软件进行分子对接，以确定具有最高结合能的位点，并使

用 Pymol 软件对结果进行可视化。

1.4 分子动力学模拟

利用 GROMACS 2024.5 对分子对接筛选出的结合能最优复合物进行分子动力学模拟。蛋白质采用 Amber ff14sb 力场参数构建，体系在 TIP3P 水模型中进行溶剂化处理，构建了边长为 12.866 nm 的立方体水盒子，共添加 106 737 个水分子，体系电荷已平衡。最终在恒温 (300 K)、恒压 (1 atm, 1 atm=101.325 kPa) 条件下进行 100 ns 的生产模拟，时间步长设为 1 fs。后续通过 Discovery Studio 和 PyMOL 软件进行三维可视化分析，并采用 MM-GBSA 方法计算结合自由能。通过对均方根偏差 (root mean squared error, RMSD)、均方根涨落 (root mean square fluctuation, RMSF)、氢键网络、回旋半径 (*R_g*) 和溶剂可及表面积 (SASA) 和吉布斯自由能等关键参数的分析，系统考察复合物体系的构象稳定性及分子识别机制。

2 结果

2.1 高频用药分析

531 首含白及的有效方剂，涵盖 579 味中药，用药频次共计 7 232 次。与白及相配伍的高频药物 (频次≥50 次) 共 35 味，累计使用频次 3 384 次，其中使用频次较高的有 6 味 (频次≥100)，依次为白芷、白芷、当归、大黄、乳香、甘草，见表 1。这些药物多具清热解毒、活血止痛、止血、脓疮生肌之功，与白及的功效主治相似。

2.2 药物性味归经分析

所纳入研究的药物药性共计频次 580 次，多偏寒 (197 次，34%)、温 (186 次，32%)、平 (132 次，23%)；药味共计频次 882 次，多偏苦 (264 次，30%)、辛 (228 次，26%)、甘 (223 次，25%)；归经共计频次 1 315 次，多归于肝经 (279 次，21%)、肺经 (208 次，16%)、胃经 (179 次，14%)、脾经 (176 次，13%)，见图 1。

2.3 用法、剂型、制法分析

所有方剂以膏剂或散剂为主，主要用油 (包括麻油、苏合油、香油等) 或水制得，多外用。且多用油制得膏剂外用，用蜜制得丸剂内服或以散剂直接外用。见图 2。

2.4 主治病症分析

所有录入方剂共含主治病症 179 种 (频数共 726 次)，参照《中医方剂大辞典》第十一册病证索引页分为 29 大类 (频数共 709 次)，见图 3。其中频次

表 1 含白及方剂的高频药物使用情况 (频数≥50 次)

Table 1 Usage of high-frequency drugs in prescriptions containing *Bletillae Rhizoma* (frequency ≥ 50 times)

序号	中药	功效分类	频数/次	频率/%	概率/%
1	白及	止血药	531	100.00	7.34
2	白蔹	清热药	234	44.07	3.24
3	白芷	解表药	198	37.29	2.74
4	当归	补虚药	182	34.27	2.52
5	大黄	泻下药	123	23.16	1.70
6	乳香	活血祛瘀药	119	22.41	1.65
7	甘草	补虚药	104	19.59	1.44
8	防风	解表药	99	18.64	1.37
9	肉桂	祛寒药	89	16.76	1.23
10	天南星	化痰止咳平喘药	89	16.76	1.23
11	黄柏	清热药	87	16.38	1.20
12	没药	活血祛瘀药	86	16.20	1.19
13	川芎	活血祛瘀药	81	15.25	1.12
14	赤芍	清热药	79	14.88	1.09
15	铅丹	其它药	77	14.50	1.06
16	草乌	祛寒药	74	13.94	1.02
17	木鳖子	清热药	74	13.94	1.02
18	羌活	解表药	69	12.99	0.95
19	川乌	祛寒药	68	12.81	0.94
20	地黄	补虚药	67	12.62	0.93
21	黄连	清热药	67	12.62	0.93
22	细辛	解表药	67	12.62	0.93
23	半夏	化痰止咳平喘药	61	11.49	0.84
24	黄芪	补虚药	60	11.30	0.83
25	黄芩	清热药	60	11.30	0.83
26	苦杏仁	化痰止咳平喘药	60	11.30	0.83
27	五倍子	收涩药	60	11.30	0.83
28	麝香	化湿药	58	10.92	0.80
29	连翘	清热药	57	10.73	0.79
30	川贝母	化痰止咳平喘药	55	10.36	0.76
31	白芍	补虚药	54	10.17	0.75
32	独活	祛风湿药	54	10.17	0.75
33	雄黄	其它药	54	10.17	0.75
34	天花粉	清热药	53	9.98	0.73
35	穿山甲	活血祛瘀药	51	9.60	0.71

较高的有 4 类（频次≥50 次），依次为“痈疽、疮疡”类（330 次，62.15%），如痈疽、疮疡、发背；“皮肤科病证”类（87 次，16.38%），如粉刺、癬疮、黥黯；“伤科病证”类（62 次，11.68%），如跌打损伤、金疮、骨折；“气血津液病证”类（51 次，9.60%），如吐血、头发早白、咳血。见图 4。

2.5 高频用药的关联规则分析

含白及方剂高频药物关联规则分析结果显示，

得到常用核心药物组合共 8 个，见表 2 和图 5，包含 2 味药的药物组合 5 个，3 味药的药物组合 3 个。其中与白及配伍使用频次最高的是白蔹、白芷、当归。这与中药高频药物分析结果一致，可相互验证。

2.6 高频病症用药配伍规律分析

2.6.1 “痈疽、疮疡”病症用药配伍规律分析 “痈疽、疮疡”病症用药涵盖 392 味中药，用药频次共计 3 634 次。用药关联规则结果显示，得到常用核

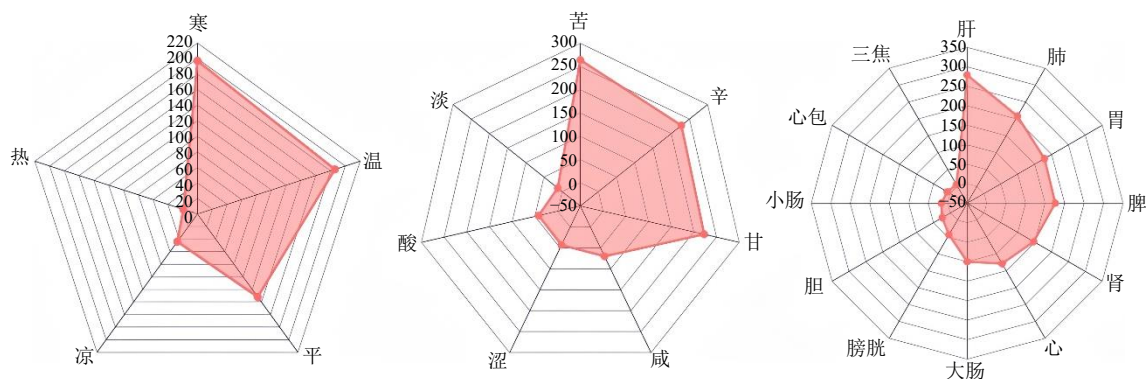
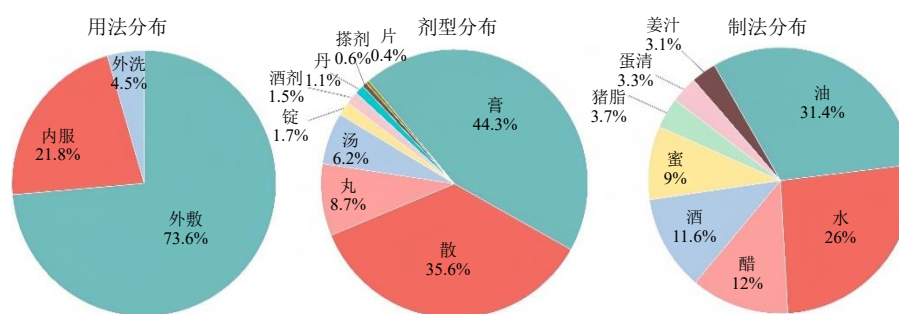


图 1 含白及方剂的中药药性分布情况

Fig. 1 Distribution of properties of traditional Chinese medicines (TCMs) in prescriptions containing *Blatillae Rhizoma*



制法指该方剂是如何制得用药时的剂型的包括用水制得、用油制得等。

Method of preparation refers to how the prescription is made and the dosage form used for medication, including water preparation, oil preparation, etc.

图 2 含白及方剂的用法、剂型、制法分布情况

Fig. 2 Distribution of usage, dosage forms, and preparation methods of prescriptions containing *Blatillae Rhizoma*

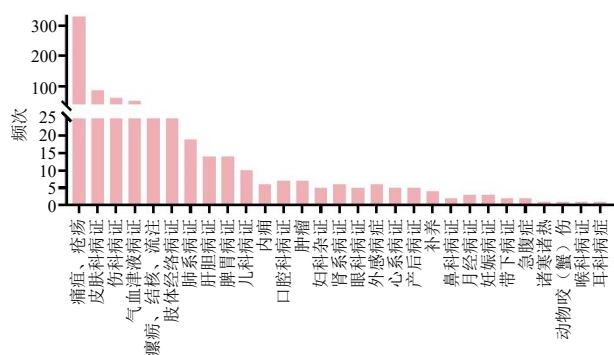


图 3 含白及方剂的主治病证分类情况

Fig. 3 Classification of main indications for treatment of prescriptions containing *Blatillae Rhizoma*

心药物组合共 14 个, 见表 3。当支持度 $\geq 50\%$ 时, 出现核心药物组合“白及-白芷”。选取“痈疽、疮疡”病症用药频数 ≥ 50 次的 11 味中药进行聚类分析, 共聚为 6 类, 见图 6。得到 1 组多味药物组合“白及、白芷、白芷、当归、大黄”, 1 组药对组合“乳香、没药”以及 4 组单味药铅丹、黄柏、黄连、

天南星。

2.6.2 “皮肤科”病症用药配伍规律分析 “皮肤科”病症用药涵盖 219 味中药, 用药频次共计 940 次。用药关联规则结果显示, 得到常用核心药物组合共 10 个, 见表 4。当支持度 $\geq 50\%$ 时, 出现核心药物组合“白及-白芷”; 当支持度 $\geq 40\%$ 时, 出现核心药物“白及-白芷”, 这与李萌等^[25]的分析结果相似。选取“皮肤科”病证用药频数 ≥ 13 次的 14 味中药进行聚类分析, 共聚为 6 类, 见图 7。得到 2 组多味药物组合“白及、白芷、白芷、苦杏仁、僵蚕”和“大皂角、甘松、山柰、白丁香”, 1 组药对组合“防风、当归”以及 3 组单味药细辛、升麻、白附子。

2.6.3 “伤科”病症用药配伍规律分析 “伤科”病症用药涵盖 282 味中药, 用药频次共计 1 190 次。用药关联规则分析结果显示, 得到常用核心药物组合共 29 个, 见表 5。当支持度 $\geq 50\%$ 时, 出现 2 组核心药物组合“白及-当归”和“白及-白芷”。选取

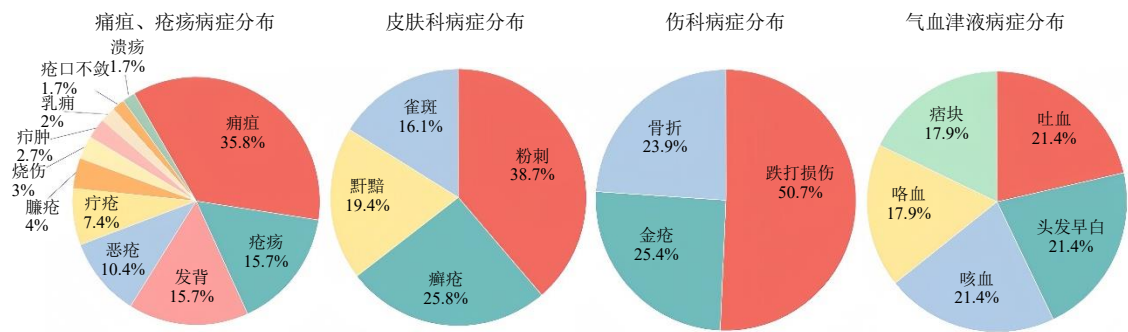


图 4 各高频病症的主治疾病分布情况 (频次≥5 次)

Fig. 4 Distribution of main treating diseases in various high-frequency indications for treatment (frequency ≥ 5 times)

表 2 含白及方剂高频药物组合

Table 2 High-frequency drug combinations in prescriptions containing *Bletillae Rhizoma*

后项	前项	频数	支持度/%	置信度/%	提升度
白及	白蔹	234	44.068	100.0	1.0
白及	白芷	198	37.288	100.0	1.0
白及	当归	180	33.898	100.0	1.0
白及	白蔹、白芷	136	25.612	100.0	1.0
白及	大黄	123	23.164	100.0	1.0
白及	乳香	119	22.411	100.0	1.0
白及	白蔹、当归	115	21.657	100.0	1.0
白及	当归、白芷	110	20.716	100.0	1.0

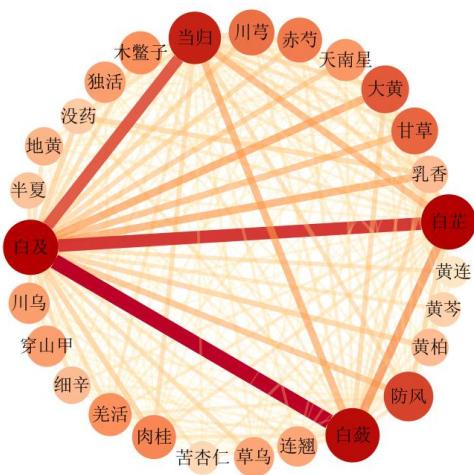


图 5 含白及处方药物关联网络

Fig. 5 Herb association network of prescriptions containing *Bletillae Rhizoma*

“伤科”病证用药频数≥15 次的 14 味中药进行聚类分析, 共聚为 6 类, 见图 8。得到 1 组多味药物组合“白及、当归、白蔹、白芷、大黄、赤芍、木鳖子、天南星”, 1 组药对组合“乳香、没药”以及 4 组单味药白芍、肉桂、川芎、甘草。

2.6.4 “气血津液”病症用药配伍规律分析 “气血津液”病症用药涵盖 354 味中药, 用药频次共计 1 785 次。用药关联规则分析结果显示, 得到常用核心药物组合共 13 个, 见表 6。当支持度≥40%时, 出现 2 组核心药物组合“白及-当归”和“白及-白蔹”。选取“气血津液”病证用药频数≥20 次的 13 味中药进行聚类分析, 共聚为 5 类, 见图 9。得到 1 组多味药物组合“白及、当归、白蔹、白芷、肉桂、川芎、甘草、赤芍”, 1 组药对组合“乳香、没药”以及 3 组单味药大黄、天南星、地黄。

2.7 白及与核心药物剂量分析

2.7.1 白及总体用量分析 531 首方剂中共有 439 首详细记录组方中用量, 将 439 首不同朝代方剂规范统一后分析, 见表 7。宋代、明代使用白及频率较高, 其次为清代, 而唐代和元代白及用药较少。历代古籍中白及的最小剂量为 0.02 g, 最大剂量为 477.44 g, 剂量偏差较大。根据四分位间距计算, 白及总体的剂量范围为 0.12~14.94 g。根据历代白及剂量均值计算, 平均剂量为 1.43~28.87 g, 相差 27.44 g; 白及常用剂量为 0.14~4.13 g。综合以上分

表 3 治疗痈疽、疮疡病症药物组合

Table 3 Herb combinations for treating carbuncles and abscesses

后项	前项	频数	支持度/%	置信度/%	提升度
白及	白蔹	140	52.434	100.0	1.0
白及	白芷	115	43.071	100.0	1.0
白及	当归	99	37.079	99.0	1.0
白及	大黄	92	34.457	100.0	1.0
白及	白芷、白蔹	86	32.210	100.0	1.0
白及	乳香	83	31.086	100.0	1.0
白及	当归、白蔹	72	26.966	100.0	1.0
白及	黄柏	69	25.843	100.0	1.0
白及	当归、白芷	68	25.468	100.0	1.0
白及	铅丹	59	22.097	100.0	1.0
乳香	没药	58	21.723	98.3	3.2
白及	没药	58	21.723	100.0	1.0
乳香	没药、白及	58	21.723	98.3	3.2
白及	大黄、白蔹	57	21.348	100.0	1.0

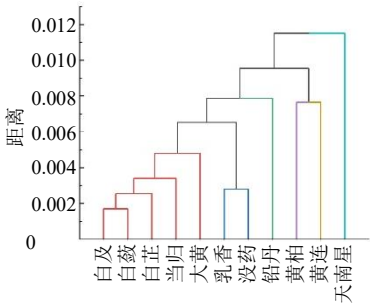


图 6 治疗痈疽、疮疡病症高频药物聚类分析 (频数≥50 次)

Fig. 6 Cluster analysis of high-frequency herbs for treating carbuncles and abscesses (frequency ≥ 50 times)

析结果，白及的历代常用剂量集中在 3.73~4.13 g。

2.7.2 高频病症核心药物剂量分析 对 4 种高频病症中核心药物剂量分析发现有多味药存在数据过大或过小的现象，此时“平均数”无法代表整体数据情况，而“众数”受极值影响较小。所以，根据数据分布情况，选择众数作为各核心药物的“平均剂量”^[26]。分析发现 4 种高频病症中核心药物常用剂量范围较小，除治疗伤科病症中赤芍、天南星常用剂量分别为 7.46 g 和 4.13 g，治疗气血津液中白及常用剂量为 2.06 g 以外，其余核心药物常用剂量均为 3.73 g，具体见表 8。

表 4 治疗皮肤科病症药物组合

Table 4 Herb combinations for treating dermatological diseases and syndromes

后项	前项	频数	支持度/%	置信度/%	提升度
白及	白芷	38	52.055	100.0	1.0
白及	白蔹	34	46.575	100.0	1.0
白及	白蔹、白芷	26	35.616	100.0	1.0
白蔹	白附子、白及	20	27.397	90.0	1.9
白蔹	白附子、白芷	17	23.288	94.1	2.0
白及	升麻	15	20.548	100.0	1.0
白及	甘松	15	20.548	100.0	1.0
白及	苦杏仁	15	20.548	100.0	1.0
白及	防风	15	20.548	100.0	1.0
白芷	苦杏仁、白及	15	20.548	93.3	1.8

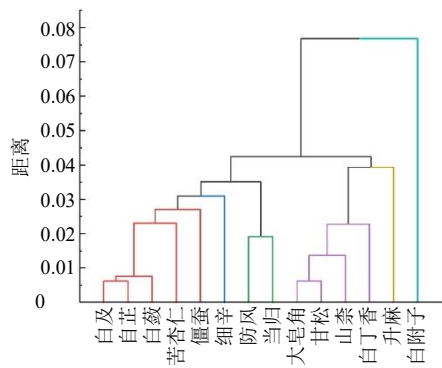


图 7 皮肤科病证高频药物聚类分析 (频数≥13 次)
Fig. 7 Cluster analysis of high-frequency herbs for treating dermatological diseases and syndromes (frequency ≥ 13 times)

2.7.3 高频病症核心药对配比分析 对 4 种高频病症中核心药对配比分析发现各药对配比类型多样, 但主要比例为 1 : 1, 见表 9。此外, 白及-白芷、白及-大黄及白及-当归药对治疗痈疽、疮疡和伤科病症的常用配比均为 1 : 2。

2.8 白及-白芨药对治疗“痈疽、疮疡”的网络药理学分析

根据数据挖掘结果, 白及-白芨为高频药物组合, “痈疽、疮疡”为出现频率最高的主治病症。且在高频病症分析中表明白及-白芨是治疗“痈疽、疮疡”病症的核心药物组合。因此, 进一步针对白及-白芨治疗“痈疽、疮疡”的作用机制进行分析。

2.8.1 白及-白芨药对活性成分及作用靶点 根据

表 5 治疗伤科病症药物组合
Table 5 Herb combinations for treating traumatological diseases and syndromes

后项	前项	频数	支持度/%	置信度/%	提升度
白及	当归	45	64.286	100.0	1.0
白及	白芨	42	60.000	100.0	1.0
白及	白芷	31	44.286	100.0	1.0
白及	白芨、当归	29	41.429	100.0	1.0
当归	肉桂、白及	24	34.286	95.8	1.5
白及	白芷、当归	24	34.286	100.0	1.0
白及	肉桂、当归	23	32.857	100.0	1.0
白及	白芨、白芷	22	31.429	100.0	1.0
白及	乳香	21	30.000	100.0	1.0
当归	川芎、白及	21	30.000	90.5	1.4
白及	没药	20	28.571	100.0	1.0
白及	甘草	20	28.571	100.0	1.0
白及	大黄	19	27.143	100.0	1.0
白及	赤芍	18	25.714	100.0	1.0
白及	白芍	17	24.286	100.0	1.0
白及	没药、乳香	17	24.286	100.0	1.0
白及	天南星	16	22.857	100.0	1.0
白及	木鳖子	15	21.429	100.0	1.0
白及	白芍、当归	15	21.429	100.0	1.0
白及	甘草、当归	15	21.429	100.0	1.0
白及	大黄、当归	15	21.429	100.0	1.0
当归	肉桂、白芨	15	21.429	100.0	1.6
白及	肉桂、白芨	15	21.429	100.0	1.0
白及	骨碎补	14	20.000	100.0	1.0
白及	铅丹	14	20.000	100.0	1.0
白及	黄芪	14	20.000	100.0	1.0
白及	没药、当归	14	20.000	100.0	1.0
白及	乳香、当归	14	20.000	100.0	1.0
白及	赤芍、白芷	14	20.000	100.0	1.0

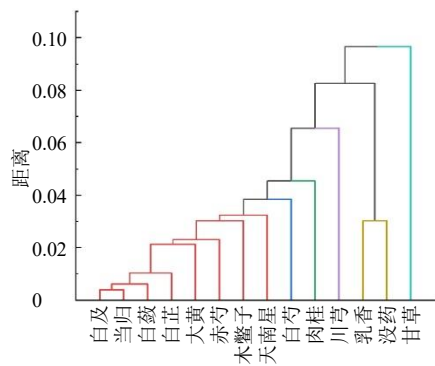


图 8 伤科病证高频药物聚类分析 (频数≥15 次)
 Fig. 8 Cluster analysis of high-frequency herbs for treating
 traumatological diseases and syndromes (frequency ≥ 15
 times)

表 6 治疗气血津液病症药物组合

Table 6 Herb combinations for treating qi, blood, essence, and body fluid disorders

后项	前项	频数	支持度/%	置信度/%	提升度
白及	当归	57	49.565	100.0	1.0
白及	白芍	52	45.217	100.0	1.0
白及	白芷	42	36.522	100.0	1.0
白及	白芍、当归	35	30.435	100.0	1.0
白及	白芷、当归	32	27.826	100.0	1.0
当归	肉桂、白及	29	25.217	96.6	1.9
白及	白芍、白芷	29	25.217	100.0	1.0
当归	川芎	28	24.348	92.9	1.9
白及	川芎	28	24.348	100.0	1.0
当归	川芎、白及	28	24.348	92.9	1.9
白及	甘草	26	22.609	100.0	1.0
白及	乳香	23	20.000	100.0	1.0
白及	赤芍	23	20.000	100.0	1.0

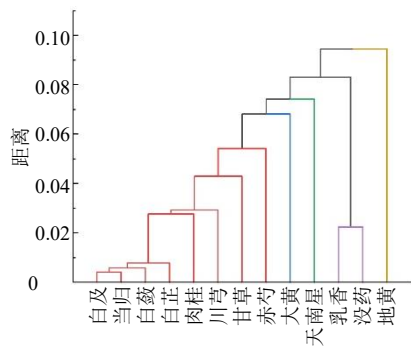


图 9 气血津液病证高频药物聚类分析 (频数≥15 次)
 Fig. 9 Cluster analysis of high-frequency herbs for
 treating qi, blood, essence, and body fluid disorders
 (frequency ≥ 15 times)

TCMSP 数据库筛选出白及、白芍潜在活性成分各 9 个。经数据库检索及整合去重，最终获得白及 434 个活性成分相关靶点、白芍 405 个活性成分相关靶点；共获得 3 488 个“痈疽、疮疡”疾病相关靶点。采用 Veen 2.1 在线作图工具，将成分相关靶点和疾病相关靶点映射，得到“成分-疾病”交集靶点 331 个（其中有 135 个为白及、白芍共有靶点），作为白及-白芍药对治疗“痈疽、疮疡”的潜在作用靶点。结果见图 10。

2.8.2 白及-白芍药对活性成分及作用靶点 运用 Cytoscape 3.9.1 构建药物-成分-靶点网络。如图 11 所示，据 degree 值排序得到白及-白芍治疗“痈疽、疮疡”的 7 个核心成分，分别是没食子儿茶素[(-)-

catechin gallate]、1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol、菠甾醇 (spinasterol)、豆甾醇 (stigmasterol)、谷甾醇 (sitosterol)、二氢菲并吡喃酚 (bletlo A)、1-(4-hydroxybenzyl)-4-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene-2,7-diol, degree 值分别为 66、66、65、65、64、62、54，主要是甾醇类和芳烃类成分^[27]。

PPI 网络共包含 329 个节点和 6 969 条边。图中节点的面积越大，颜色越深对“痈疽、疮疡”的影响越大。根据参数（介度中心性>340，接近中心性>0.001 5，节点自由度>42.36）筛选出 63 个节点，1 319 条边。将 STRING 数据库的 TSV 文件导入 Cytoscape 3.9.1 构建 PPI 网络关系图，见图 12。

表 7 历代白及方剂剂量统计 (频数≥5)

Table 7 Statistical analysis of dosages of <i>Bletillae Rhizoma</i> formulas in different dynasties (frequency ≥ 5 times)					
朝代	频数/首	均值/g	众数/g	四分位间距/g	极小值~极大值/g
明代	199	9.23	3.73	1.86~3.73	0.02~466.25
宋代	83	4.78	4.13	0.12~4.13	0.02~82.60
清代	73	7.98	3.73	1.86~11.19	0.37~50.00
现代	42	28.87	3.73	1.12~14.94	0.30~477.44
元代	20	3.70	4.13	1.08~4.13	0.41~12.39
唐代	14	4.68	1.38	0.66~4.46	0.34~27.50
东汉	5	1.43	0.14	0.14~2.75	0.14~2.75

表 8 白及治疗高频病症中各核心药物剂量

Table 8 Dosage parameters of core medicinal substances in high-frequency conditions treated by <i>Bletillae Rhizoma</i>						
病症类型	中药	频数/次	均值/g	众数/g	四分位间距/g	极小值~极大值/g
痈疽、疮疡	白及	274	39.60	3.73	1.12~4.13	0.02~477.44
	白蔹	132	6.80	3.73	1.58~4.13	0.04~83.93
	白芷	115	4.80	3.73	1.86~4.13	0.04~46.62
	当归	115	5.39	3.73	2.06~4.13	0.04~74.60
	大黄	80	8.85	3.73	3.17~13.99	0.22~50.00
皮肤病科	白及	70	26.37	3.73	1.68~4.96	0.02~466.25
	白芷	36	7.59	3.73	1.86~8.06	0.04~37.30
	白蔹	27	3.80	3.73	2.06~4.13	0.12~12.39
	苦杏仁	13	9.70	3.73	2.06~4.13	0.37~46.62
	僵蚕	13	7.47	3.73	3.73~5.80	0.37~45.51
伤科	白及	64	6.27	3.73	1.86~4.13	0.04~50.00
	当归	37	7.79	3.73	2.69~7.57	0.52~52.22
	白蔹	36	7.39	3.73	1.91~4.13	0.04~50.00
	白芷	29	7.17	3.73	2.23~5.80	0.04~46.62
	大黄	15	9.21	3.73	1.38~7.46	0.30~52.22
气血津液	天南星	14	8.63	4.13	2.08~11.83	0.56~37.30
	赤芍	13	15.02	7.46	2.13~33.57	0.04~46.62
	木鳖子	13	4.17	3.73	2.69~3.73	1.86~14.92
	白及	34	3.73	3.73	0.75~3.83	0.12~37.30
	当归	13	12.61	3.73	3.73~20.72	1.49~51.62
	白芷	10	3.81	2.06	1.68~4.13	0.37~14.92
	川芎	7	3.04	3.73	2.06~3.73	1.86~4.13
	白蔹	6	4.93	3.73	3.73~6.26	3.73~8.26
	赤芍	6	5.35	3.73	3.26~6.83	1.86~14.92
	肉桂	5	3.06	3.73	2.06~3.73	2.06~3.73
	甘草	5	2.83	3.73	1.49~3.73	1.12~3.73

其中蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1)、半胱天冬氨酸蛋白酶 3 (cysteinase protease 3, CASP3)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、信号转导-转录活化因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、

B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL2)、JUN 原癌基因 (JUN proto-oncogene, JUN) 7 个靶点排名靠前, degree 值分别为 62、61、60、60、60、60、59, 推测可能为白及-白蔹治疗“痈疽、疮疡”的核心靶点^[28]。

GO 富集分析用于描述生物体中基因和基因产

表 9 白及治疗高频病症中各核心药对配比分布

Table 9 Distribution of core medicinal pairs in high-frequency conditions treated by <i>Bletillae Rhizoma</i>		配比（占比/%）		
病症类型				
痈疽、疮疡	白及-白芷	白及-白芷	白及-当归	白及-大黄
	1：1（89）	1：1（74）	1：1（64）	1：1（50）
	1：0.67（2）	1：2（3）	1：2（36）	1：2（6）
	1：0.5（2）	1：0.67（2）	1：0.13（4）	1：4（5）
	1：2（2）	1：1.5（2）	1：1.49（3）	1：1.33（4）
皮肤病科	白及-白芷	白及-白芷	白及-苦杏仁	白及-僵蚕
	1：1（85）	1：1（67）	1：1（62）	1：1（85）
	1：2（7）	1：0.08（8）	1：25.6（15）	1：0.5（8）
	1：0.06（4）	1：0.67（6）	1：2（8）	1：12.2（8）
伤科	白及-白芷	白及-白芷	白及-当归	白及-大黄
	1：1（75）	1：1（69）	1：1（57）	1：1（40）
	1：0.6（6）	1：2（7）	1：0.5（5）	1：2（13）
			1：2（5）	
气血津液	白及-白芷	白及-白芷	白及-当归	白及-肉桂
	1：1（100）	1：1（60）	1：1（54）	1：1（60）
		1：17.1（20）	1：34.42（15）	1：17.17（40）

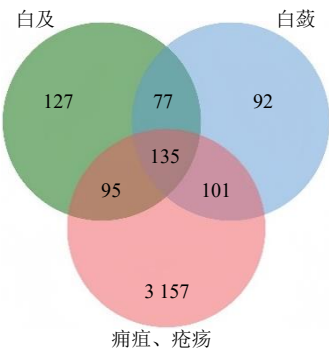


图 10 白及-白芷药对治疗“痈疽、疮疡”的潜在靶点韦恩图

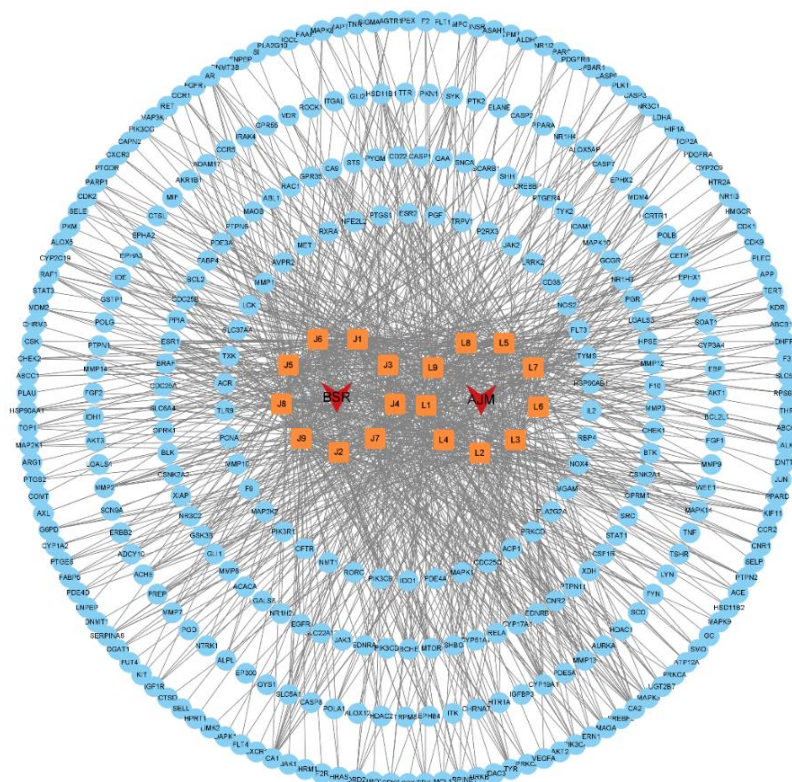
Fig. 10 Venn diagram of potential targets of *Bletillae Rhizoma*-*Ampelopsis Radix* herb pair in treatment of “carbuncles and abscesses”

物的属性，强调基因在细胞中的功能。采用 DAVID 数据库共获得 911 个 GO 条目，包括 BP 501 个，MF 178 个，CC 83 个。GO 分析主要包括 3 部分，其中 BP 涉及蛋白质磷酸化（protein phosphorylation）、对化学刺激的反应（response to xenobiotic stimulus）、信号传导（signal transduction）、凋亡过程的调控（regulation of apoptotic process）等；CC 包括细胞质基质（cytosol）、细胞质（cytoplasm）等。MF 主要涉及三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）结合（ATP binding）、组蛋白 H2A.X H2.1 激

酶活性（histone H2A.X H2.1 kinase activity）、酶结合（enzyme binding）等^[29]。由此表明，白及-白芷药对通过多个生物途径治疗“痈疽、疮疡”。根据 *P* 值，分别取 GO 分析前 10 条进行可视化，具体结果见图 13。

KEGG 富集分析用于识别生物通路中与特定基因相关的功能，揭示潜在的生物学机制。共获得 152 条相关的 KEGG 通路，筛选出 *P* 值排名前 20 的信号通路进行可视化处理，从而构建关键通路-核心靶点图，图中气泡的大小代表通路所包括的潜在靶点的数量（count）值，颜色代表 *P* 值，见图 14。与癌症（pathways in cancer）、磷脂酰肌醇-3-羟激酶（phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K）-蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）等通路有关。由此可推测，白及-白芷药对可以通过调控以上多条信号通路治疗“痈疽、疮疡”。

2.8.3 白及-白芷药对活性成分与核心靶点的分子对接 基于网络药理学分析结果，挑选前 7 个核心靶点 AKT1、TNF、BCL2、EGFR、JUN、CASP3、STAT3 及 7 个核心成分 bletllo A、(-)-catechin gallate、1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol、spinasterol、stigmasterol、sitosterol、1-(4-hydroxybenzyl)-4-



红色部分 BSR 代表白及，AJM 代表白蔹；黄色部分 J1~J9 代表白及的 9 个潜在活性成分，L1~L9 代表白蔹的 9 个潜在活性成分；蓝色部分代表潜在成分映射的疾病靶点。

In the red part, BSR stands for *Bletillae Rhizoma*, and AJM stands for *Ampelopsis Radix*; in the yellow part, J1 to J9 represent nine potential active ingredients of *Bletillae Rhizoma*, and L1 to L9 represent nine potential active ingredients of *Ampelopsis Radix*; the blue part represents the disease targets mapped by the potential ingredients.

图 11 白及-白蔹药对治疗“痈疽、疮疡”的药物-成分-靶点网络

Fig. 11 Drug-component-target network of *Bletillae Rhizoma*-*Ampelopsis Radix* herb pair in treatment of “carbuncles and abscesses”

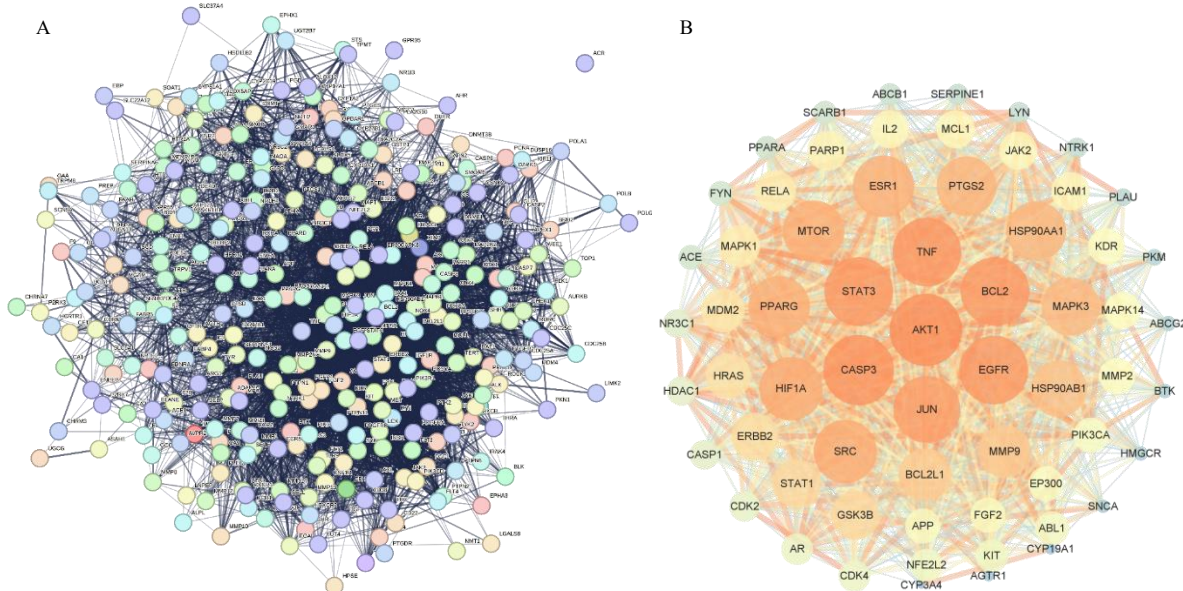


图 12 白及-白蔹药对治疗“痈疽、疮疡”的核心靶点 PPI 网络 (A) 及拓扑分析 (B)

Fig. 12 PPI network (A) and topological analysis (B) of core targets of *Bletillae Rhizoma*-*Ampelopsis Radix* herb pair in treatment of “carbuncles and abscesses”

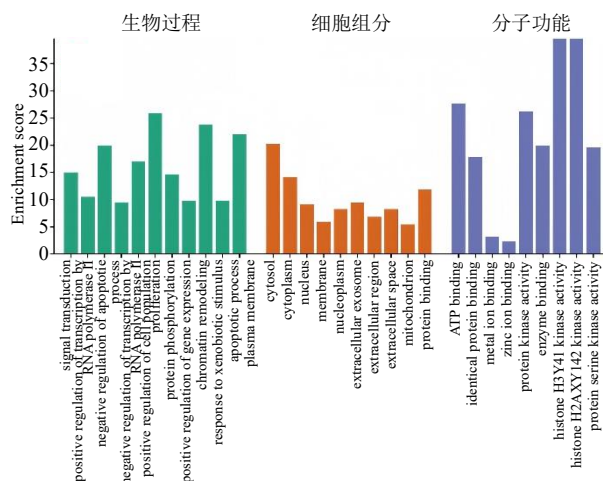


图 13 白及-白蔹治疗“痈疽、疮疡”的 GO 功能富集分析条形图

Fig. 13 Bar chart of GO functional enrichment analysis of *Bletillae Rhizoma-Ampelopsis Radix* herb pair in treatment of “carbuncles and abscesses”

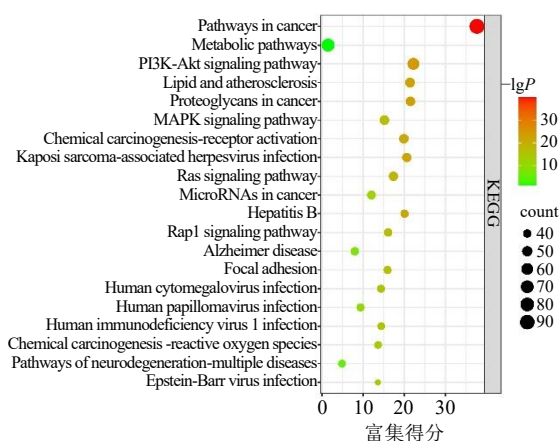
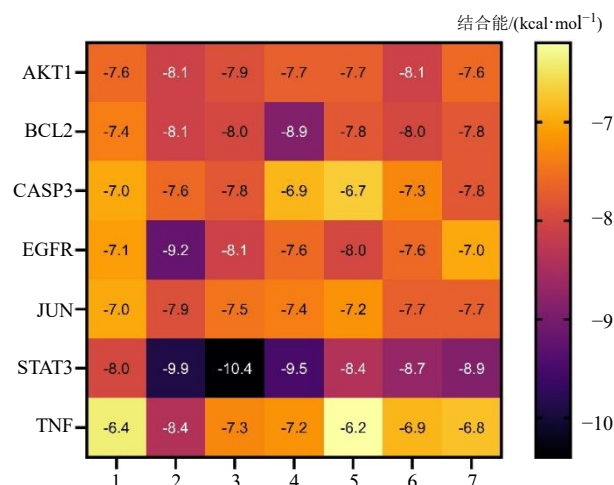


图 14 白及-白蔹治疗“痈疽、疮疡”的 KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 14 Bubble plot of KEGG pathway enrichment analysis of *Bletillae Rhizoma-Ampelopsis Radix* herb pair in treatment of “carbuncles and abscesses”

methoxy-9,10-dihydrophenanthrene-2,7-diol 进行分子对接。对接结合能均小于-5 kcal/mol, 表明白及-白蔹药对核心成分与靶点蛋白有较好的结合活性, 见图 15。利用 Pymol 将结合能最低的 5 个对接组合进行可视化, 见图 16。

2.8.4 分子动力学模拟 基于分子对接结果选取结合能最优的二氢菲并吡喃酚-STAT3 复合物进行分子动力学模拟, 结果显示复合物体系在 98 ns 后达到平衡, 最终在 3.6、3.1 Å (1 Å=0.1 nm) 上下波动。因此, 小分子与靶蛋白结合时表现出较高稳定性, 见图



横轴上的数字依次代表 1-(4-hydroxybenzyl)-4-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene-2,7-diol、1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol、二氢菲并吡喃酚、没食子儿茶素、谷甾醇、菠甾醇、豆甾醇 7 个核心成分。

The numbers on the horizontal axis represent seven core components in sequence: 1-(4-hydroxybenzyl)-4-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene-2,7-diol, 1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol, bletl A, (-)-catechin gallate, sitosterol, spinasterol, and stigmasterol.

图 15 活性成分与核心靶点结合能热图

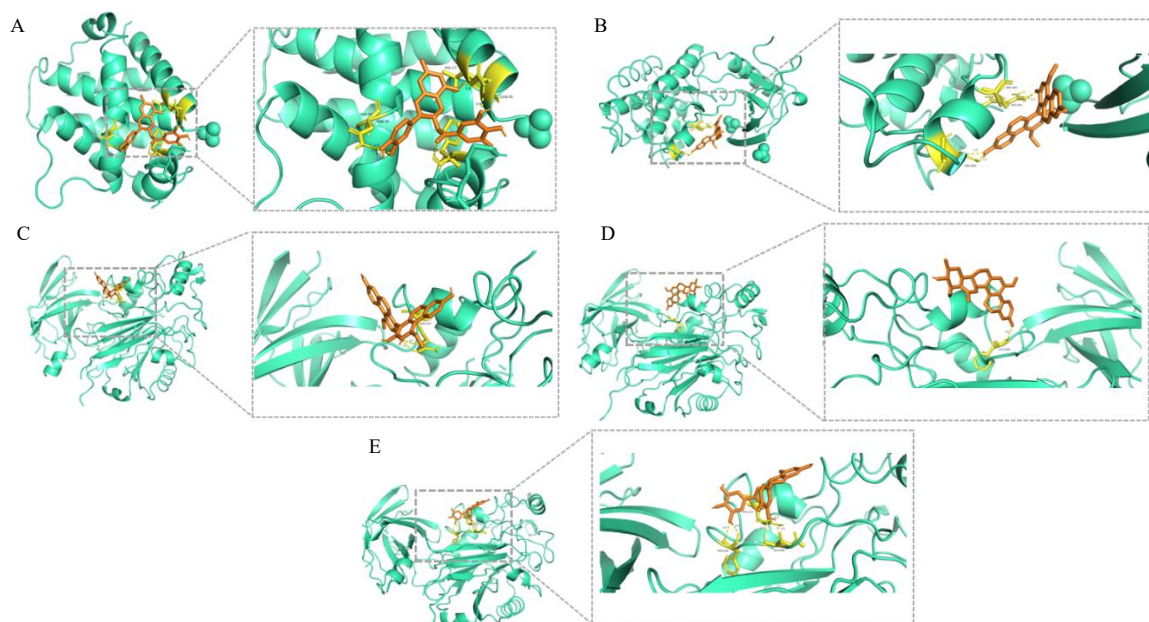
Fig. 15 Binding energy heat map of active ingredients and core targets

17-A。复合物体系的 R_g 与溶剂可及表面积 (solvent accessible surface area, SASA) 在运动过程中呈现轻微波动。说明小分子和靶蛋白复合物在运动过程中发生了构象变化, 见图 17-B、C。氢键在配体与蛋白的结合中起着重要的作用。动力学过程中的小分子与靶蛋白之间的氢键数量如图 17-D 所示, 复合物体系之间的氢键数量 0~3, 在大多数情况下, 复合物有 1~2 个氢键, 这表明复合物具有良好的氢键相互作用。RMSF 可以表示蛋白质中氨基酸残基的柔性大小。如图 17-E 所示, 复合物体系的 RMSF 值相对较低 (大多在 2.1 Å 以下), 因此其灵活性较低, 稳定性较高。自由能景观图 (free energy landscape, FEL) 展示了在蛋白质与配体分子动力学模拟过程中, 基于 RMSD 和 R_g 计算得出的自由能分布。图中使用颜色梯度来表示自由能的高低, 从红色 (高能量) 到蓝色 (低能量) 逐渐递减。模拟的动态过程如图 17-F 所示。综上所述, 复合物体系结合稳定, 且复合物具有良好的氢键作用。因此, 二氢菲并吡喃酚-STAT3 复合物结合作用良好^[14]。

3 讨论

3.1 白及用药规律分析

白及苦、甘、涩, 微寒; 归肺、肝、胃经; 具有



A-没食子儿茶素和 BCL2; B-1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol 和 EGFR; C-1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol 和 STAT3; D-二氢菲并吡喃酚和 STAT3; E-没食子儿茶素和 STAT3。

A-(-)-catechin gallate and BCL2; B-1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol and EGFR; C-1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol and STAT3; D-bletolol A and STAT3; E-(-)-catechin gallate and STAT3.

图 16 结合能最低的 5 个分子对接结果

Fig. 16 Top five molecular docking results with lowest binding energy

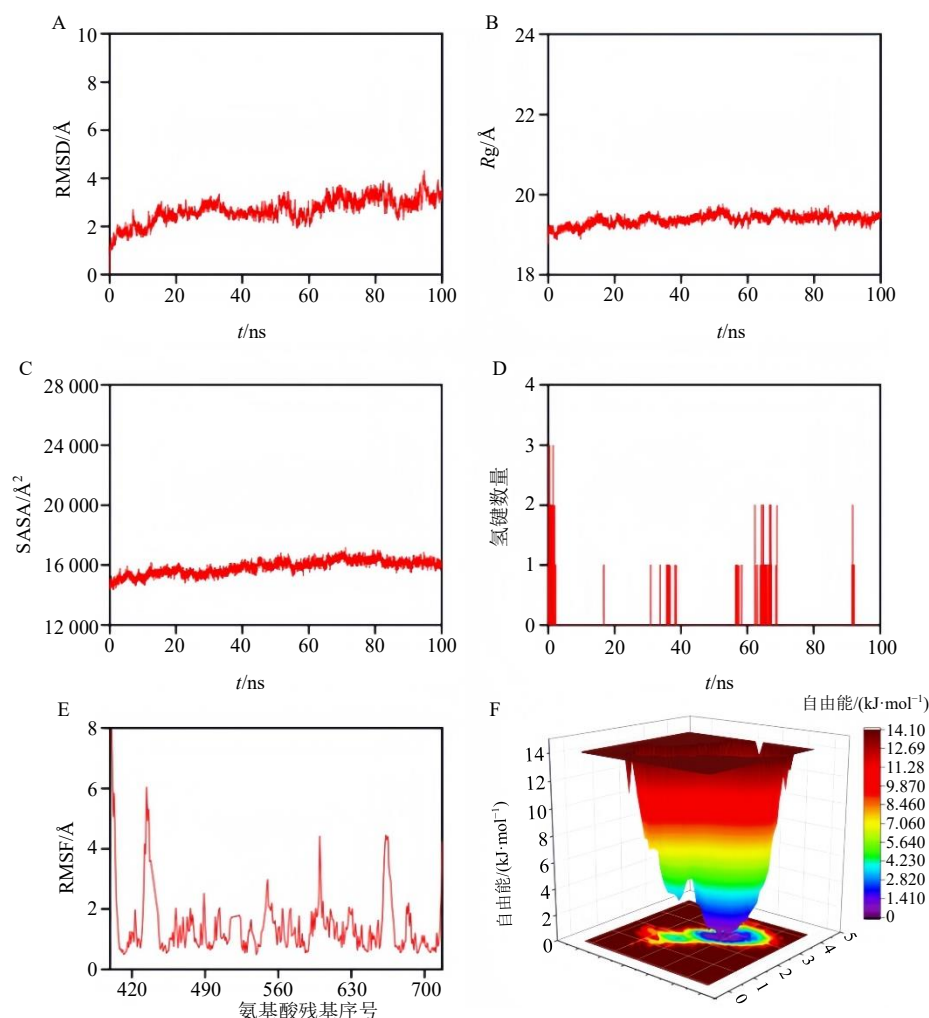
收敛止血、消肿生肌之功效；用于咯血、吐血、外伤出血、疮疡肿毒、皮肤皲裂^[30]。白及用药历史悠久，具有广泛药用价值。通过检索《中医方剂大辞典》中含白及的传统方剂，发现存在大量使用记载。

对“痈疽疮疡”病症用药分析得到核心药物组合白及-白蔹。白及为“消痈要药”，《本草汇言》云：“白及封填破损，痈肿可消，溃败可托，死肌可去，脓血可洁，有托旧生新之妙用也”^[31]。《医宗金鉴》：“痈疽原是火毒生，经络阻隔气血凝”^[32]。疮疡初期以火毒及邪毒为主，白及-白蔹二者配伍，白蔹清泄火热、清热解毒的同时增强白及敛疮生肌之功治疮痈肿毒、痈疮初起、红肿硬痛，再加大黄以增强清热泻火之功。当疮痈已脓时配伍白芷解肌透表，可促使内托排脓。疮疡后期溃疡形成，伤口难以愈合，血运不畅，邪毒留聚时配伍当归活血补血、扶正托毒。白及、白蔹、白芷 3 味药配伍组成经典三白汤，全方苦中有辛，温中有寒，具有清伏热、散郁结、祛风凉血、消肿止痛、生肌敛疮的功效。国家级名中医徐志瑛临床擅用三白汤治疗顽固性口腔溃疡^[33]。

对“皮肤科”病症用药分析得到核心药物组合白及-白芷。《本草纲目》云：“白及洗面，去黥”^[34]，《诸病源候论》载：“面黑黥者，或脏腑有痰饮，或

皮肤受风邪，皆令气血不调，致生黑黥。”白芷是古代治疗痤疮、粉刺的常用之药，也是“增白要药”。白及、白芷配伍可解肌透表、祛风邪调气血以治粉刺、黥黯及雀斑。加以白蔹、僵蚕作为经典“七白散”的组成部分用于祛斑美白，也符合中医“以色治色”在治疗皮肤病上的应用^[35]。因瘀血堆积导致皮肤色斑可配伍苦杏仁入气分而通血脉亮白肤色。现代研究表明白及、白蔹、白芷具有较好的美白作用，但白芷含欧前胡素等香豆素类成分使其具有光敏性被列入化妆品禁用名单中，所以在考虑配伍白芷来美白肤色时应考虑如何去除其光敏性物质^[36]。

对“伤科”病症用药分析得到核心药物组合白及-当归。伤科疾病作为临床常见疾病，根本病机为气血不通^[37]。《医宗金鉴》中有云：“今之正骨科，即古跌打损伤之证也。专从血论，须先辨或有瘀血停积，或为亡血过多，然后施以内治之法，庶不有误也。”因此在传统伤科用药中以活血祛瘀、止血养血中药为先^[38]。止血药白及配伍活血药当归能止伤口出血的同时活血祛瘀，促进伤口愈合。配伍白芷、大黄、赤芍以逐瘀止痛，配伍白蔹、木鳖子、天南星以散结消肿、敛疮生肌。



A-二氢菲并吡喃酚和 STAT3 的 RMSD 值; B-二氢菲并吡喃酚和 STAT3 的 R_g 值; C-二氢菲并吡喃酚和 STAT3 的 SASA 值; D-二氢菲并吡喃酚和 STAT3 的氢键数量; E-二氢菲并吡喃酚和 STAT3 复合物的氨基酸骨架原子的 RMSF 值; F-二氢菲并吡喃酚和 STAT3 复合物的自由能景观图。

A-RMSD value of bletl A and STAT3; B- R_g value of bletl A and STAT3; C-SASA value of bletl A and STAT3; D-number of hydrogen bonds between bletl A and STAT3; E-RMSF value of amino acid backbone atoms in the bletl A and STAT3 complex; F-free energy landscape of bletl A and STAT3 complex.

图 17 二氢菲并吡喃酚与 STAT3 的分子动力学模拟

Fig. 17 Molecular dynamics simulation of bletl A and STAT3

对“气血津液”病症用药分析得到核心药物组合白及-当归。“白及涩而收，得金秋之令，故能入肺止血”^[34]，治疗血热出血、肺胃出血。“气血津液”病症以“疏理气机，活血调津”为主。当归为血中之气药，活血养血。与白及配伍止血而不留瘀，补血而不滞血，行血而不伤血^[39]。《本草发挥》^[32]载：“白及苦甘，阳中阴也。止肺血，涩，白蔹同。”白及配伍白蔹以增强止血之功。配伍川芎活血行气开郁，能增强当归行气活血之功。配伍白芷祛风燥湿，防津液凝聚以止痛。配伍赤芍凉血散瘀。配伍甘草除调和诸药，还具益气健脾之效。配伍肉桂助阳益

火，温燃相火，肾水蒸腾氤氲化气生血补气温阳。白及配伍当归、白蔹、川芎、甘草、肉桂能从行气、活血等不同方面治疗疾病。在分析过程中发现治疗“气血津液”病症的方剂中存在多个单味白及的方剂，如《朱氏集验方》中的白及散用于肺痿吐血、咯血不止。《医方集解》中的独圣散用于肺痿、咯血。这也证明了白及“血家圣药”的重要性。现代研究表明白及具有较强的止血作用^[40-42]，且白及具备抗炎、抑菌、促愈合等多种作用，具有生物相容性，常被用作止血微粒、止血海绵等一系列止血材料^[43]。

《中国药典》2025 年版规定白及用量为 6~15 g;

研末吞服 3~6 g; 外用适量。剂量分析发现白及常用剂量为 3.73 g, 多以 1:1 的比例与其他药物配伍治疗不同病症。所有方剂以膏剂或散剂为主, 主要用油(包括麻油、苏合油、香油等)制得膏剂外敷用药或以散剂直接外敷。表明在白及用药过程中脂溶性成分起很大作用。有研究表明, 白及醋酸乙酯部位能够抗痤疮致病菌, 对小鼠复合痤疮模型具有显著治疗效果^[44]。此外, 白及中的联苳衍生物有显著的抗菌作用; 菲类化合物具有显著抗炎、抗病毒作用^[45]。但目前白及的研究主要以白及多糖为主, 脂溶性成分研究较少, 值得深入研究。

3.2 白及-白蔹治疗“痈疽、疮疡”的多靶点作用机制

“药对”具备了复方的基本功能主治, 是中药配伍方法的精髓, 也是药物组合方剂的核心, 药对配伍的研究是复方配伍规律研究的基础和重要切入点之一, 既具有复方的特性, 又具有单味中药成分相对简单、便于展开现代科学研究等特点^[46-47]。白及-白蔹作为高频病症的核心药对, 符合中医药中“异病同治”的理念, 也体现出“痈疽疮疡”“皮肤科”“伤科”“气血津液”等病症之间存在相互联系。现代研究表明白及主要有多糖类、菲类和芪类成分, 具有较好的抗炎、抗菌及促进创面修复作用^[48]。白蔹主要有酚酸类、苯丙素类、萜类、黄酮类成分, 具有较好的抗菌、抗炎、抗黑色素等作用^[49]。二者均具有抗氧化、抗肿瘤、抗菌等作用, 在医药、化妆品、保健品等多个领域具有较大开发潜力^[50-51]。现代研究将“痈疽、疮疡”定义为“由火热暑等邪毒灼血, 或风寒湿等邪毒侵袭, 气血凝滞肌腠而引起的急慢性体表化脓性疾病的总称”^[52], 《中医名词考证与规范》中将“肿、痛、痒、脓”作为疮疡的主要四大证候。目前临床上将痈、疽、发、疔、疖等感染性外科疾病归为疮疡类疾病^[53]。由此可见“痈疽、疮疡”多与炎症、感染和组织损伤有关。

白及-白蔹配伍治疗“痈疽、疮疡”的网络药理学分析结果显示, 得到白及-白蔹药对治疗“痈疽、疮疡”的核心活性成分为二氢菲并吡喃酚、没食子儿茶素、1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol、蒽醇、豆甾醇、谷甾醇、1-(4-hydroxybenzyl)-4-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene-2,7-diol, 主要是甾醇类和芳烃类成分。核心靶点有 AKT1、TNF、BCL2、EGFR、JUN、CASP3、STAT3, 生物学通路主要作用于癌症、PI3K-Akt、MAPK 等信号通路, 其功能主要为抑制

癌症转录因子、调节酶活性和炎症相关基因表达等。分子对接及分子动力学模拟结果显示白及-白蔹中的核心成分与靶点蛋白有较好的结合活性。主要活性成分中没食子儿茶素与 BCL2、STAT3, 1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol 与 EGFR、STAT3, 二氢菲并吡喃酚与 STAT3 均具有紧密联系。其中 STAT3 与核心成分的结合能普遍低于其他靶点, 提示 STAT3 是治疗“痈疽、疮疡”的重要靶点之一。STAT3 是参与各胚层发育(包括骨骼、牙齿发育)、免疫细胞分化发育、肿瘤等各种病理生理过程, 是调节细胞增殖、分化、存活, 以及自身免疫和炎症的关键因子^[54]。STAT3 与 PI3K-Akt 通路存在交叉作用, 通过肝细胞癌表达的酪氨酸激酶(tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma, Tec)家族成员[如 X 染色体骨髓酪氨酸激酶基因蛋白(bone marrow tyrosine kinase gene in chromosome X protein, BMX)]介导。PI3K 激活后, Tec 激酶被激活, 进而磷酸化 STAT3, 促进其活性^[55]。因此 STAT3 通过调控 PI3K-Akt 通路从抗炎及组织修复等方面治疗“痈疽、疮疡”。二氢菲并吡喃酚是来源于白及的苯并菲啶类成分。研究表明二氢菲并吡喃酚可能通过抑制 PI3K-Akt 信号通路来发挥抗炎作用, 治疗溃疡性结肠炎^[56]。推测二氢菲并吡喃酚可通过调节 PI3K-Akt 通路影响 STAT3 表达, 从抗炎及组织修复等方面有效治疗“痈疽、疮疡”。

3.3 白及配伍禁忌分析

多首方剂存在草乌、川乌、天花粉等配伍白及、白蔹的情况。如《医学入门》中万应膏含白蔹、川乌、草乌、白及等中药用于顽癣顽疮、风寒湿痹、腰肋疼痛等。这些配伍与中药配伍禁忌中“十八反”有违。目前临床上也有存在类似应用, 如用附子白及汤治疗间质性肺疾病及脓疱型银屑病等^[57-58]。有研究^[44,59]表明可能与其药物本身的药性、临床入药时炮制情况以及临床应用时的使用范围及剂量有关。所以川乌、草乌、天花粉、白及并非绝对的相反, 在一定配伍条件下可以应用。

4 展望

白及的配伍应用值得深入研究, 白及单味药治疗气血津液病症、白及-白蔹的“异病同治”作用、白及中存在的中药配伍禁忌及白及治疗不同病症的用药规律等方面都具有重要意义, 后续可进行相应的实验验证, 为白及临床应用、新药开发提供参

考及科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 106.
- [2] 韩雪, 刘海, 张烨珊, 等. 白及多糖创面敷料及交联方式的研究进展 [J]. 中药材, 2024, 47(2): 519-525.
- [3] 李颜, 丁博文, 王孝, 等. 白及粉外用对肛肠术后创面修复的临床效果及对血清炎症因子的影响 [J]. 贵州中医药大学学报, 2023, 45(5): 61-66.
- [4] 周雪君, 董璟绚. 康复新液联合白及粉治疗复发性口腔溃疡 56 例观察 [J]. 浙江中医杂志, 2024, 59(8): 714-715.
- [5] 黄丹. 珍珠白及膏联合中药内服治疗肝郁气滞型黄褐斑的临床观察 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.
- [6] 尚志钧校注. 神农本草经校注 [M]. 北京: 学苑出版社, 2008: 234-235.
- [7] 黄丹, 李楚, 黄曼欣, 等. 基于数据挖掘探讨白及临床外用特点及其用药规律 [J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(16): 103-107.
- [8] 李凌艳, 李认书, 孙鹤. 数据挖掘技术在中药研究中的应用 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 852-854.
- [9] 史俊豪, 丘琴, 黄春英, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的含黄芪方剂治疗气虚血瘀型卒中用药规律及作用机制分析 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(8): 1760-1775.
- [10] 张铭. 数据挖掘技术及其在中药分析中的应用 [J]. 中医杂志, 2011, 52(13): 1105-1107.
- [11] 彭怀仁. 中医方剂大辞典 (第一册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.
- [12] 翁家俊, 谢奕霖, 张轩硕, 等. 基于数据挖掘和网络药理学技术的《中医方剂大辞典》含连翘组方规律及其抗炎机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 181-193.
- [13] 骆宾妃, 董佳威, 刘红宁, 等. 基于“病-药-量”探讨《中华医典》含竹沥中药方剂相应规律的数据挖掘 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2536-2545.
- [14] 苏燃, 陈一镠, 易楚, 等. 整合数据挖掘、网络药理学、分子对接和分子动力学模拟探索延胡索用药规律与机制 [J]. 中草药, 2025, 56(14): 5135-5150.
- [15] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 精选本. 上海: 上海科学技术出版社, 1998.
- [16] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [17] 赵国平, 戴慎, 陈仁寿主编. 中药大辞典 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [18] 胡慧明, 翁家俊, 朱彦陈, 等. 基于数据挖掘的《中医方剂大辞典》含山楂组方用药规律研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(21): 2713-2720.
- [19] 高洁, 张金保, 其乐木格, 等. 百合治疗咳嗽喘方剂用药规律分析 [J]. 中成药, 2025, 47(1): 306-311.
- [20] 唐利东, 王健英, 袁颖. 含杜仲古今方剂的对比研究 [J]. 中国药房, 2021, 32(2): 171-176.
- [21] 闫玺镁. 基于酸枣仁汤的中药保健品宁心安神口服液研究与开发 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.
- [22] 陈红凤. 中医外科学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 53, 65.
- [23] WHO 西太平洋地区传统医学名词术语国际标准 [S]. 2022: 266, 270, 272.
- [24] 潘峰. 基于网络药理学和分子对接探讨白及治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2024, 34(4): 362-368.
- [25] 李萌, 刘方舟, 杜昱, 等. 运用数据挖掘技术分析中医美容外用方剂配伍规律 [J]. 新中医, 2022, 54(12): 16-22.
- [26] 梁绿圆, 曹佳蕾, 刘宜杭, 等. 基于“病-药-量”探讨《中华医典》含丹参方剂用药规律的数据挖掘 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1268-1280.
- [27] 王瑞, 俞桂新, 朱恩圆, 等. 川赤芍化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(9): 661-663.
- [28] 张锐, 顾志荣, 吕鑫, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨防风通圣丸治疗荨麻疹的可行性 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2022, 39(6): 35-43.
- [29] 周千瑶. 基于数据挖掘和网络药理学分析中医药治疗脾虚型溃疡性结肠炎的用药规律 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2024.
- [30] 杨连梅, 刘伟. 白及组方在肺系疾病方剂中的用药规律分析 [J]. 光明中医, 2022, 37(1): 1-5.
- [31] 明·倪朱谟编著. 戴慎, 陈仁寿, 虞舜点校. 本草汇言 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 61-62.
- [32] 清·吴谦等撰, 石学文等点校. 医宗金鉴 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 562.
- [33] 王德玉. 徐氏三白汤临床运用举隅 [J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(1): 42-43.
- [34] 明·李时珍著, 王育杰整理. 本草纲目 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 765, 718, 766.
- [35] 赵欣, 刘艳, 王建修. “肺合皮毛”理论在中医药美容中的应用分析 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(10): 98.
- [36] 冯耀文, 杨照青, 孔琳君, 等. 浅析白芷化学成分和药理作用 [J]. 四川农业科技, 2024(9): 136-138.
- [37] 黄丽, 柳鸿林, 王梦洁, 等. 基于古今医案云平台分析《伤科大成》中伤科疾病内服方剂的用药规律 [J]. 中国民间疗法, 2024, 32(24): 3-6.

- [38] 雷蕾, 万果果, 耿小玉, 等. 中药及活性成分促进伤口愈合的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(6): 2113-2122.
- [39] 李天盛, 李芳芳, 皮持衡, 等. 国医大师皮持衡辨治肾性贫血经验及药对 [J/OL]. 辽宁中医杂志, (2024-12-16) [2025-09-26]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20241216.0856.044>.
- [40] 李晶, 赵菲菲, 李靖, 等. 白及非多糖成分 militarine 的止血作用及其机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(12): 2024-2030.
- [41] Ding L, Shan X D, Zhao X L, *et al.* Spongy bilayer dressing composed of chitosan-Ag nanoparticles and chitosan-*Bletilla striata* polysaccharide for wound healing applications [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 157: 1538-1547.
- [42] 董永喜, 刘星星, 董莉, 等. 白及多糖对血热出血模型大鼠的止血作用及机制研究 [J]. 中国药房, 2016, 27(31): 4347-4350.
- [43] 韩雪, 刘海, 张烨珊, 等. 白及多糖创面敷料及交联方式的研究进展 [J]. 中药材, 2024, 47(2): 519-525.
- [44] 刘佳雯, 李菲菲, 张洪怡, 等. 白及抗痤疮药效物质筛选及其作用机制初探 [J]. 中国药理学杂志, 2025, 60(6): 589-603.
- [45] 孔伟华, 徐建波, 崔琦, 等. 白及化学成分、药理作用和白及多糖提取工艺的研究进展 [J]. 中医药信息, 2021, 38(9): 69-78.
- [46] 母伟林, 邵欣欣, 刘青芝, 等. 基于网络药理学和动物实验探究丹参-黄芪药对治疗多囊卵巢综合征的作用机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2025, 37(7): 1356-1366.
- [47] 关红晖. 知母、黄柏药对的药学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [48] 陈祺, 闵清, 白育庭. 白及活性成分的作用及其应用的研究进展 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2025, 39(3): 262-265.
- [49] 曾海霞, 牛情园, 张祥, 等. 白蔹化学成分、药理作用、药性研究进展以及质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J/OL]. 中药药理与临床 (2025-06-12) [2025-09-26]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20250612.006>.
- [50] Zhu Z M, Liang T T, Dai G N, *et al.* Extraction, structural-activity relationships, bioactivities, and application prospects of *Bletilla striata* polysaccharides as ingredients for functional products: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 245: 125407.
- [51] Liang J H, Lin H R, Yang C S, *et al.* Bioactive components from *Ampelopsis japonica* with antioxidant, anti- α -glucosidase, and antiacetylcholinesterase activities [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(7): 1228.
- [52] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 中医临床诊疗术语 (第 1 部分: 疾病) [M]. 北京: 中国标准出版社, 2023: 72.
- [53] 吴正玉, 任威铭, 吴承艳, 等. 疮疡病名源流考 [J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(4): 1595-1599.
- [54] 郭纯钰, 应培挺, 郭莉. STAT3 基因突变相关免疫性疾病的研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2024, 43(2): 81-87.
- [55] Kimura T, Kruhlak M, Zhao L, *et al.* Combinatory actions of cytokines induce M2-like macrophages in anaplastic thyroid cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(12): 5812-5825.
- [56] Gong S S, Lv R H, Fan Y H, *et al.* The potential mechanism of *Bletilla striata* in the treatment of ulcerative colitis determined through network pharmacology, molecular docking, and *in vivo* experimental verification [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2023, 396(5): 983-1000.
- [57] 王付, 王帮众, 关芳芳, 等. 经方合方“十八反”配伍辨治银屑病验案举隅 [J]. 中医药通报, 2024, 23(6): 11-14.
- [58] 王付, 王帮众, 关芳芳, 等. 经方合方十八反配伍辨治间质性肺疾病验案举隅 [J]. 中医药通报, 2024, 23(10): 6-9.
- [59] 高源. 十八反中乌头类与瓜蒌、贝母、白蔹、白及反药组合的循证医学回顾性评价研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

[责任编辑 潘明佳]