

• 数据挖掘与循证医学 •

基于数据挖掘和网络药理学的桑椹保健食品组方规律及主要保健功能研究

毕雨晴, 李崧琳, 张宇, 吴彤, 欧阳丹薇*

中国医药工业研究总院 上海医药工业研究院有限公司 先导物成药性研究全国重点实验室, 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桑椹的保健食品的组方规律并对其潜在的机制进行研究。**方法** 在国家市场监督管理总局特殊食品信息查询平台及药智网收集截至 2025 年 9 月 13 日的桑椹相关保健食品信息, 通过频数统计、聚类分析、关联规则等方法分析保健食品的组方规律。通过中药系统药理学数据库与分析平台等数据库检索桑椹相关活性成分, 运用 SwissTargetPrediction 预测潜在靶点, GeneCards 等数据库检索主要保健功能相关的疾病靶点, 运用 UniProt 数据库规范靶基因名称, 借助 Venny、STRING 数据库筛选出潜在靶点。然后进行蛋白质相互作用网络分析, 根据度 (degree) 值筛选出核心靶点, 并在 DAVID 数据库进行基因本体 (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潜在靶点和关键成分的作用亲和力。**结果** 符合筛选条件的含桑椹保健食品一共纳入 243 种, 涉及中药原料 177 种, 其中以清热药和补虚药为主; 药性以温、平为主, 药味以甘为主; 归肺、心、肝经; 剂型以胶囊剂最常见; 排名前 2 位的保健功能为有助于增强免疫力和缓解体力疲劳。桑椹增强免疫力的潜在靶点 453 个、核心靶点 10 个; 缓解体力疲劳的潜在靶点 166 个、核心靶点 10 个。桑椹通过肿瘤坏死因子信号通路与脂质和动脉粥样硬化等信号通路发挥增强免疫力和缓解体力疲劳的作用。分子对接结果提示桑椹的关键成分与潜在靶点能自发且稳定地结合。**结论** 通过数据挖掘、网络药理学和分子对接研究, 分析了含桑椹的保健食品相关信息, 初步揭示桑椹主要保健功能的潜在靶点与作用途径, 为桑椹后续产品的研发提供了理论依据。

关键词: 桑椹; 数据挖掘; 网络药理学; 保健食品; 组方规律; 增强免疫力; 缓解体力疲劳

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)04-1402-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.04.018

Formulation patterns and primary health functions of *Mori Fructus*-containing health foods based on data mining and network pharmacology

BI Yuqing, LI Qinlin, ZHANG Yu, WU Tong, OUYANG Danwei

National Key Laboratory of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To analyze the formulation patterns of health foods containing Sangshen (*Mori Fructus*) and investigate their potential mechanisms using data mining, network pharmacology, and molecular docking techniques. **Methods** Information on *Mori Fructus*-related health foods up to September 13, 2025, was collected from the Special Food Information Query Platform of the State Administration for Market Regulation and Yaozhi.com. Formulation patterns were analyzed using frequency statistics, cluster analysis, and association rule analysis. Active ingredients of *Mori Fructus* were retrieved from databases such as the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). Potential targets were predicted using SwissTargetPrediction, while disease targets related to primary health functions were retrieved from databases like GeneCards database. Target gene names were standardized using the UniProt database. Potential targets were screened using Venny and STRING databases. Protein-protein interaction (PPI) network analysis was then performed, and core targets were screened based on degree values. Gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were conducted using the DAVID database. Finally, molecular docking was employed to validate the binding affinity between core targets and key components. **Results** A total of 243 *Mori Fructus*-containing health foods meeting the inclusion criteria were included, involving 177 traditional Chinese medicine ingredients, primarily heat-clearing drugs and tonifying deficiency drugs. The medicinal properties were mainly warm and

收稿日期: 2025-11-13

作者简介: 毕雨晴, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础和质量控制研究。E-mail: biyuqing0424@163.com

*通信作者: 欧阳丹薇, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药药效物质基础和质量控制研究。E-mail: ouyangdanwei@163.com

neutral; the medicinal flavor was predominantly sweet; the meridians entered the lung, heart, and liver channels. The most common dosage form was capsules. The top two health functions were helping to enhance immunity and helping to alleviate physical fatigue. For immunity enhancement, 453 potential targets and 10 core targets were identified. For alleviating physical fatigue, 166 potential targets and 10 core targets were identified. *Mori Fructus* exerts its effects on enhancing immunity and alleviating physical fatigue through signaling pathways such as the TNF signaling pathway and the lipid and atherosclerosis pathway. Molecular docking results indicated that the key components of *Mori Fructus* could spontaneously and stably bind to the core targets. **Conclusion** This study, utilizing data mining, network pharmacology, and molecular docking, analyzed information related to *Mori Fructus*-containing health foods and preliminarily revealed the potential targets and mechanistic pathways associated with the main health functions of *Mori Fructus*, providing a theoretical basis for the subsequent development of *Mori Fructus*-based products.

Key words: *Mori Fructus*; data mining; network pharmacology; health food; formulation pattern; immunity enhancement; alleviation of physical fatigue

桑椹 *Mori Fructus* 为桑科植物桑 *Morus alba* L. 的干燥果穗，性寒，味甘、酸，归心、肝、肾经。有滋阴补血、生津润燥的功效，可用于肝肾阴虚、眩晕耳鸣、心悸失眠、须发早白、津伤口渴、内热消渴、肠燥便秘等症^[1]。桑椹作为中国传统药食同源佳品，其药用与保健历史悠久，传承与应用已逾千年。从汉代《神农本草经》将桑椹列为“上品”，记载其“味甘，寒，主伤中，五劳六极，羸瘦，崩中，脉绝，补虚益气”，久服可轻身不老、滋养脏腑之虚，明代李时珍在《本草纲目》中进一步记载：“桑椹，单食止消渴，利五脏关节，通血气，久服不饥”，至元朝《饮膳正要》中的“桑椹粥”、清代《随息居饮食谱》的“桑椹膏”，乃至现代桑椹口服液、冻干果粉，其作为保健食品的应用形式不断丰富。国内外研究表明，桑椹化学成分丰富，目前从桑椹中分离鉴定出的化合物主要为黄酮类、酚酸类、多糖类、生物碱类、苯丙素类、萜类等。现代药理学研究表明其具有调血脂、抗糖尿病、抗动脉粥样硬化、保肝、抗氧化、抗衰老、神经保护、免疫调节、抗炎、抗肿瘤及抗便秘等方面的药理作用^[2-4]。

2002年原中华人民共和国卫生部发布《可用于保健食品的物品名单》（卫法监发〔2002〕51号），首次将桑椹纳入保健食品原料管理范畴，为其药食两用产业化奠定政策基础；2012年发布的《既是食品又是药品的物品名单》明确桑椹的普通食品属性；2013年后桑椹干等加工产品的企业标准与质量规范逐步完善，打破其在食品领域的规模化应用限制，推动传统药膳食材向日常食品延伸；2023年国家卫生健康委员会发布《保健食品原料目录 营养素补充剂（2023年版）》配套政策，进一步明确桑椹作为保健食品原料的质量标准、使用规范及检测方法，政策体系逐步完善，为桑椹产业规范化发展

提供保障。近年来，桑椹果酒、冻干脆片、益生菌发酵饮品等创新产品不断涌现，预示着桑椹在食品、保健品领域的多元融合发展趋势。

近年来，国家出台一系列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桑椹保健品组方规律，探究桑椹保健功能的作用机制，本研究以含桑椹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桑椹保健食品的组方规律及其主要保健功能的作用机制，以期桑椹相关产品的研发提供理论依据与参考。

1 数据与方法

1.1 数据来源

以“桑椹”为检索词，在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>）收集截至2025年9月13日的桑椹保健食品信息。

1.2 纳入标准

①具有明确保健功能、适宜人群、不适宜人群的保健食品；②有明确原料的保健食品；③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）》；④批准文号对应的产品名与检索到的产品名不符时，以国家市场监督管理总局公示的名称为准；⑤结合2个网站信息，将部分原料信息补充完整。

1.3 排除标准

①没有明确原料的保健食品；②没有明确保健功能的保健食品；③没有适宜人群或不适宜人群的保健食品。

1.4 数据整理和规范化

①对录入数据进行查重与补充。②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“免疫力调节”统一归为“有助于增强免疫力”,“抗疲劳”统一归为“缓解体力疲劳”,将“抗突变”和“延缓衰老”删除。③原料提取物和提取液统一规范为原料,如“当归提取物”统一为“当归”,“党参(经辐照)”统一为“党参”。④对于经加工处理的中药原料,其加工前后功效不一致的,同时保留2个名称,如“生地黄”和“熟地黄”。⑤参考《保健食品备案产品剂型及技术要求(2024年版)(征求意见稿)》规范保健食品剂型。⑥参考《中国药典》2025年版一部以及《中华本草》规范相关中药原料名称、性味归经,如“代代花”统一为“玳玳花”。⑦剔除保健食品配方中的辅料(如D-甘露糖醇、β-环糊精、阿拉伯胶)、营养补充剂(L-精氨酸、吡啶铁)、食品添加剂(阿斯巴甜、安赛蜜)、化学药品等。⑧参考保健食品对适宜人群和不适宜人群的规范文件规范用名,如“未成年人”“儿童”统一为“少年儿童”,“妊娠期妇女”统一为“孕妇”,“哺乳期妇女”统一为“乳母”等。

1.5 数据库构建

录入复核后对数据按照如上要求进行规范化处理,将产品名称、主要原料以及相关中药性味归经、保健功效、适宜人群、不适宜人群、剂型、批准文号统一录入到 Microsoft Excel 2021 中,建立以桑椹为原料的保健食品数据库。

1.6 数据分析

运用 Excel 对桑椹保健食品的原料、性味归经、保健功能、适宜人群和不适宜人群、剂型进行频数统计,筛选出高频原料。应用 IBM SPSS Statistics 26 对高频中药原料进行聚类分析。应用 SPSS Modeler 18.0 软件对桑椹相关保健食品所有中药原料和主要保健功能相关中药原料进行共现网络分析及 Apriori 关联规则分析。

1.7 网络药理学研究

1.7.1 桑椹活性成分及靶基因的收集与筛选 以“桑椹”为关键词,运用中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)、Herb 数据库、SymMap 数据库收集筛选桑椹活性成分,并在中国知网、PubMed 等数据库查阅文献补充成分。所有成分通过 PubChem 数据库和 NovoPro 网站获得 SMILES 号,导入

SwissTargetPrediction 平台,选择 Probability>0 的预测结果作为潜在靶点,删除重复靶点,用 UniProt 数据库补充并规范靶基因名称。

1.7.2 保健功能潜在靶点筛选 以“1.6”项数据挖掘得出的最主要保健功能“有助于增强免疫力”和“缓解体力疲劳”作为关键词,分别在 GeneCards 数据库、OMIM 数据库、DrugBank 数据库、TTD 数据库中检索该2项保健功能的潜在靶点。将上述所有靶点进行整理合并去重,通过 UniProt 数据库获得对应靶点标准化基因名,构建保健功能潜在靶点数据库。

1.7.3 桑椹保健功能潜在靶点获取 通过 Venny 2.1.0 对桑椹活性成分潜在靶点和主要保健功能潜在靶点取交集并进行可视化处理,获得桑椹活性成分-保健功能交集靶点图。

1.7.4 蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络构建及潜在靶点筛选 将桑椹保健功能潜在靶点导入到 STRING 数据库“Multiple proteins”选项中,蛋白种类选择“homo sapiens”,将“required score”设置为默认项 medium confidence (0.400),获得 PPI 网络。使用 Cytoscape 3.10.0 软件进行可视化处理,根据度(degree)值筛选核心靶点。

1.7.5 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 在 DAVID 在线数据库中,选择“functional annotation”上传潜在靶点,“select identifier”选择“official gene symbol”,物种选择“homo sapiens”。分别对潜在靶点进行 GO 生物学过程(biological process, BP)、细胞成分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)分析及 KEGG 信号通路富集分析,借助微生信平台进行可视化处理。

1.8 分子对接验证

结合实验结果并参考现有文献,选取桑椹中与靶基因关联最密切的关键活性成分,从 PubChem 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>)中下载相应的 SDF 格式文件。从 RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载潜在靶点的高解析精度(<0.250 nm)蛋白质三维结构数据。将筛选的关键成分和潜在靶点信息输入 CB-Dock2 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/blinddock.php>)进行分子对接,其中结合能负值越大,表明对接构象越稳定,成分与靶点的自发结合能力越强。

2 结果

通过检索共得到 279 种含桑椹保健食品。参考纳入与排除标准，排除原料重复产品，对同一产品不同剂型进行统一，共得到有效保健食品 243 种，共有剂型 11 种。

2.1 中药频次、功效、四气五味、归经统计

2.1.1 频次 在纳入的 243 种保健食品中共有 177 种中药原料，出现频次共计 1 506 次。得到与桑椹配伍频次 ≥ 20 次的中药原料，除桑椹外，共计 17 味，见表 1。

表 1 高频中药原料

Table 1 High-frequency traditional Chinese medicine (TCM) raw materials

序号	中药原料	使用频次	使用频率/%	序号	中药原料	使用频次	使用频率/%
1	桑椹	243	100.00	10	菊花	29	11.93
2	枸杞子	136	55.97	11	淫羊藿	29	11.93
3	茯苓	53	21.81	12	熟地黄	24	9.88
4	黄芪	52	21.40	13	葛根	22	9.05
5	当归	39	16.05	14	龙眼肉	21	8.64
6	人参	38	15.64	15	西洋参	21	8.64
7	大枣	37	15.23	16	决明子	20	8.23
8	黄精	37	15.23	17	灵芝	20	8.23
9	山药	37	15.23	18	制何首乌	20	8.23

将上述高频中药（排除背景原料桑椹）制作成 0-1 矩阵，导入 IBM SPSS Statistics 26 软件。运用质心聚类方法，选择二元 Jaccard 进行测量聚类，选择距离 18 进行划分，最终聚类数为 5，结果如图 1 所示。类 1：黄芪、大枣、人参、当归、葛根，补气养血；类 2：茯苓、黄精、枸杞子、山药、桑椹，滋阴健脾益肾；类 3：熟地黄、制何首乌、淫羊藿，补肾益精；类 4：菊花、决明子、灵芝，清肝安神；类 5：西洋参，补气养阴。

2.1.2 功效 依据中药规范标准对原料进行分类，

桑椹保健食品原料中符合标准的中药原料功效类型共计 25 大类，如图 2 所示，包含清热药（19 种）、补阳药（18 种）、补气药（16 种）等。排除背景中药桑椹后，中药使用频次依次为补阴药（475 次）、补气药（221 次）、补血药（123 次）、补阳药（108 次）、清热药（90 次）、利水渗湿药（74 次）、收涩药（51 次）、活血化瘀药（50 次）、消食药（43 次）、解表药（42 次）、安神药（35 次）、理气药（32 次）、温里药（17 次）、润下药（11 次）、祛风湿药（11 次）、化痰止咳平喘药（10 次）、平肝息风药（10 次）、泻下药（10 次）、止血药（7 次）、化湿药（3 次）、活血调经药（2 次）、敛肺平喘药（2 次）、健脾化湿药（1 次）、解酒药（1 次）。

2.1.3 四气五味 在与桑椹配伍的中药原料中，四气以温（503 次）、平（483 次）、寒（425 次）为主。五味以甘（1 309 次）、酸（367 次）、苦（316 次）为主，见图 3。

2.1.4 归经 对配伍的中药原料进行归经分析，结果如表 2 所示，肺经（921 次）、心经（699 次）、肝经（518 次）、脾经（449 次）、肾经（427 次）频次较多。

2.2 保健功能分析

在纳入的 243 种桑椹保健品中，共涉及 286 次保健功能宣称，如图 4 所示。其中，“有助于增强免疫力”（93 次）占比 32.52%，“缓解体力疲劳”（52 次）占比 18.19%。

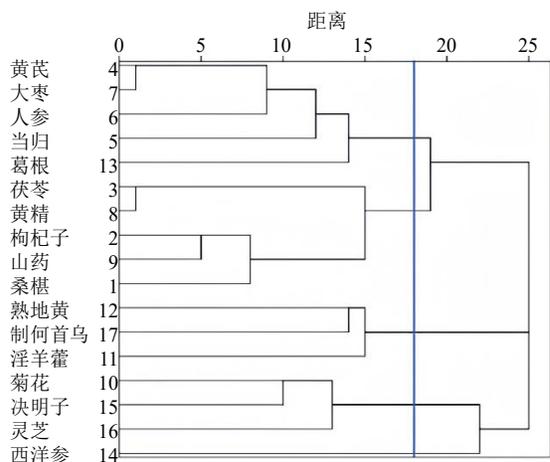


图 1 高频中药聚类分析树状图

Fig. 1 Dendrogram of cluster analysis of high-frequency TCMs

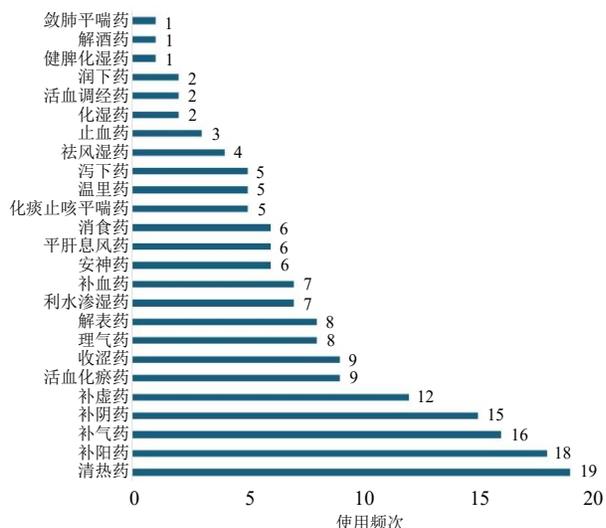


图2 中药原料功效

Fig. 2 Efficacies of TCM raw materials

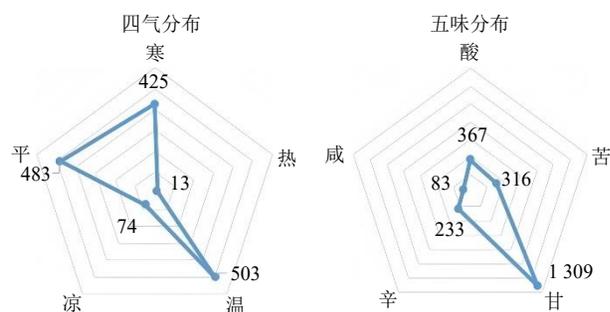


图3 中药原料四气五味分布

Fig. 3 Distribution of four qi and five flavors of TCM raw materials

表2 中药原料归经

Table 2 Meridian tropism of TCM raw materials

归经	频次	归经	频次
肺	921	胃	347
心	699	膀胱	74
肝	518	小肠	47
脾	449	大肠	45
肾	427	心包	8

2.3 适宜人群和不适宜人群分析

在纳入的243种桑椹保健品中,适宜人群累计309次,可分为5类,包括基础机能改善类172次[免疫力低下者(90次)、易疲劳者(51次)、视力易疲劳者(11次)、睡眠状况不佳者(10次)、体质虚弱者(6次)、需改善记忆者(4次)];代谢或器官养护类75次[便秘者(23次)、有化学性肝损伤危险者(22次)、血糖偏高者(20次)、血脂偏高者

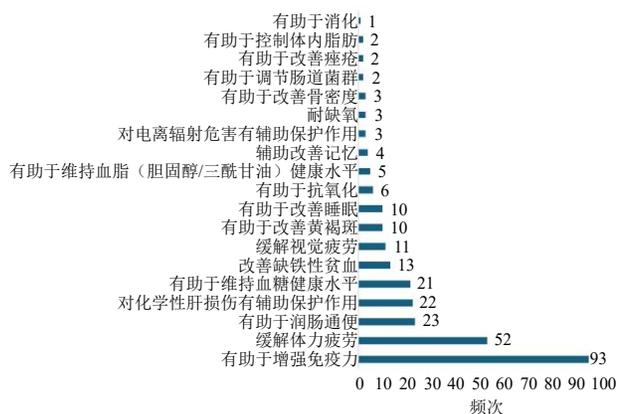


图4 含桑椹保健食品主要功能统计

Fig. 4 Statistics on main functions of health food products containing Mori Fructus

(6次)、单纯性肥胖者(2次)、消化不良者(1次)、肠道功能紊乱者(1次);特定生理阶段类30次[中老年人(15次)、中老年女性(4次)、妇女(2次)、老年人(2次)、成年女性(1次)、成年人(1次)、乳母(1次)、少年儿童(1次)、生长发育不良的少年儿童(1次)、孕妇(1次)、老年前期人群(1次)];特殊状态类19次[有黄褐斑者(9次)、处于缺氧环境者(3次)、接触辐射者(3次)、接触致突变物质者(2次)、有痤疮者(2次)];营养类13次[营养性贫血者(9次)、缺铁性贫血者(4次)]。

不适宜人群累计633次,可分为3类,包括特定生理阶段类515次[少年儿童(206次)、孕妇(164次)、乳母(130次)、婴幼儿(12次)、月经期妇女(3次)];疾病状态类94次[慢性腹泻者(21次)、月经过多者(15次)、心脑血管疾病患者(13次)、肝病家族史者(12次)、肝功能不全者(11次)、肝肾功能不全者(11次)、低血糖者(4次)、胃酸分泌异常者(2次)、腹泻者(1次)、器官移植后患者(1次)、肾功能不全者(1次)、失眠者(1次)、糖尿病患者(1次)];过敏或不耐受类24次[酒精过敏者(21次)、不宜饮酒者(1次)、蜂产品过敏者(1次)、花粉过敏者(1次)]。

2.4 剂型统计

在纳入的243种桑椹保健品中,共有剂型11大类(图5-A)。其中以胶囊剂(87种)、口服液(39种)、酒剂(34种)、片剂(21种)为主,余下为颗粒剂(19种)、茶剂(17种)、饮料剂(12种)、丸剂(5种)、膏剂(5种)、粉剂(3种)、散剂(1种)。

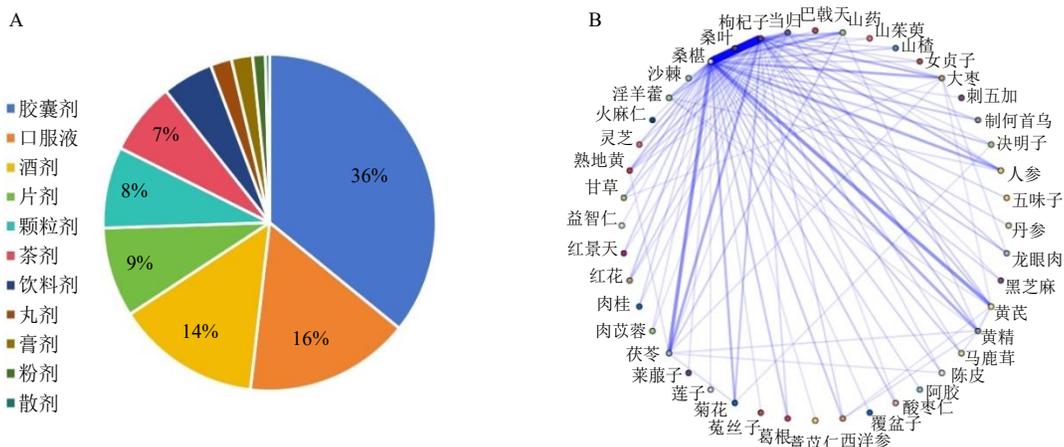


图5 含桑椹保健食品剂型分布 (A) 及其中药原料共现网络 (B, 关联强度 8~140)

Fig. 5 Dosage form distribution of *Mori Fructus*-containing health food products (A) and co-occurrence network of their TCM raw materials (B, association strength 8—140)

2.5 桑椹保健食品中药原料分析

将数据库中规范化处理的中药原料导入 SPSS Modeler 18.0 软件, 选择共现网络分析, 弱链接上限和强链接下限选择默认值 15 和 35, 结果如图 5-B 所示。图中线的粗细表示关联强度, 线越粗, 关联越强。其中关联强度前 5 组为桑椹-枸杞子、桑椹-茯苓、桑椹-黄芪、桑椹-当归、桑椹-人参。由此可以看出, 桑椹在组方时多与补阴药 (枸杞子)、利水渗湿药 (茯苓)、补气药 (黄芪和人参)、补血药 (当归) 等配伍使用。

进一步对桑椹保健食品及其不同功能类别的产品中高频原料进行 Apriori 关联规则分析。基于数据库特性, 设置最低支持度 $\geq 10\%$ 、最小规则置信度 $\geq 80\%$ 、最大前项数为 2, 结果见表 3。支持度代表药对在总实例中的出现频率, 置信度代表前项出现时后项出现的概率。因本研究中所有实例均包含桑椹, 当后项为桑椹时, 置信度为 100%, 遂以支持度为重要数据进行展示与分析。从统计学角度可以看出, 在本研究限定的含桑椹组方中, 桑椹与各药味的配伍支持度呈现出显著的频次梯度分布特征。其中, 桑椹-枸杞子配伍的支持度达 55.97%, 该数值表明此配伍模式在总组方样本中占比超半数, 提示桑椹在“滋阴补血、生津润燥”功效维度的贡献占据绝对主导地位; 桑椹与茯苓、黄芪的配伍支持度依次为 21.81%、21.40%, 均处于 20% 以上, 构成桑椹功效贡献的次要核心维度, 反映其在“气阴双补”等复合功效方向上可形成稳定的配伍贡献; 而桑椹与淫羊藿、菊花的配伍支持度分别为 11.93%、

表3 桑椹保健食品原料关联规则分析

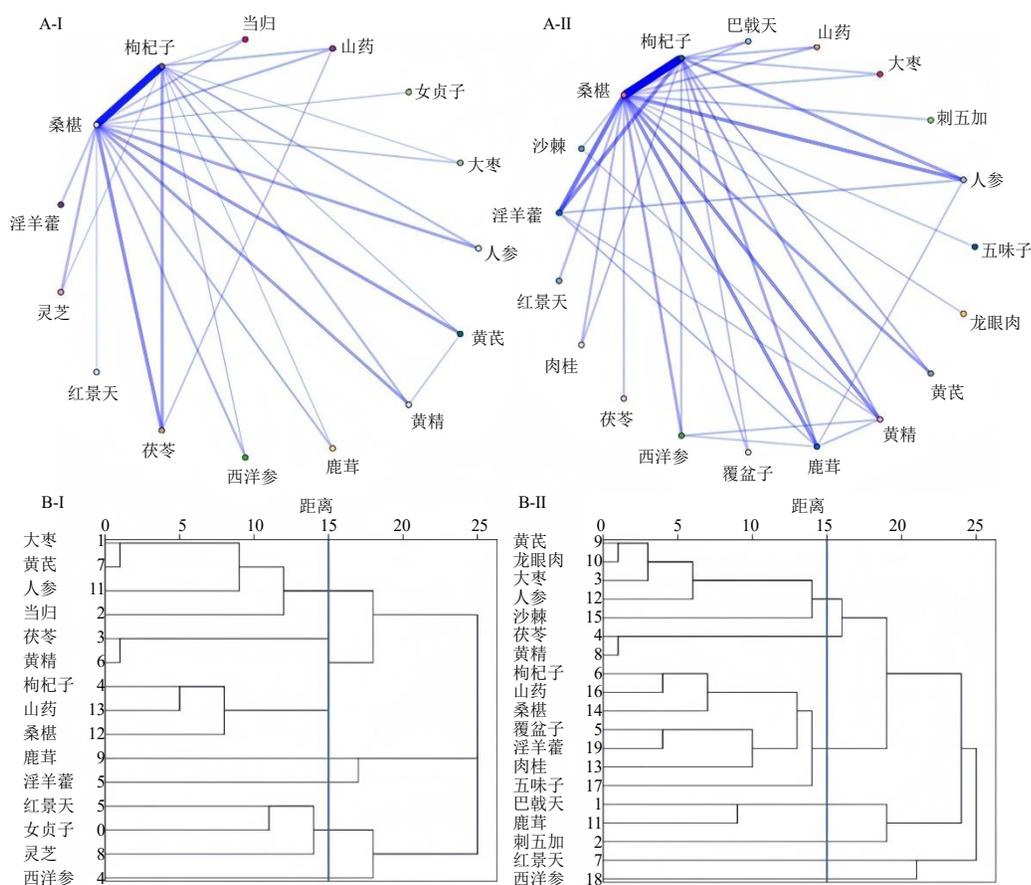
Table 3 Association rule analysis of raw materials in *Mori Fructus*-containing health food products

后项	前项	实例	支持度/%
桑椹	枸杞子	136	55.97
桑椹	茯苓	53	21.81
桑椹	黄芪	52	21.40
桑椹	当归	39	16.05
桑椹	人参	38	15.64
桑椹	黄精	37	15.23
桑椹	山药	37	15.23
桑椹	茯苓、枸杞子	37	15.23
桑椹	大枣	37	15.23
桑椹	山药、枸杞子	30	12.35
桑椹	淫羊藿	29	11.93
桑椹	菊花	29	11.93
桑椹	大枣、枸杞子	29	11.93
桑椹	人参、枸杞子	29	11.93
桑椹	当归、枸杞子	25	10.29

11.93%, 属于低频次配伍模式, 体现桑椹在“温阳益精”等特殊功效方向上仅发挥补充性贡献。

2.6 主要保健功能相关原料分析

2.6.1 有助于增强免疫力 将有助于增强免疫力相关的中药原料进行共现网络分析。弱链接上限和强链接下限选择默认值 15 和 35, 结果如图 6-A-1 所示。有助于增强免疫力网络中的前 5 强关联组合为桑椹-枸杞子、桑椹-茯苓、桑椹-黄芪、枸杞子-茯苓、桑椹-黄精。进一步对桑椹保健食品及其不同功能类别的产品中高频原料进行 Apriori 关联规则分析。



I-有助于增强免疫力 (A 图中关联强度 8~70); II-缓解体力疲劳 (A 图终关联强度 6~40)。

I-contributing to immune enhancement (association strength is 8—70 in fig. A is 8—70); II-relieving physical fatigue (association strength is 6—40 in fig. A).

图 6 中药原料共现网络 (A) 和聚类分析树状图 (B)

Fig. 6 Co-occurrence network (A) and dendrogram of clustering analysis for TCM raw materials (B)

基于数据库特性, 设置最低支持度 ≥ 10 、最小规则置信度 $\geq 80\%$ 、最大前项数为 2, 结果见表 4。

将上述有助于增强免疫力相关的中药原料制作成 0-1 矩阵, 导入 IBM SPSS Statistics 26 软件。运用质心聚类方法, 选择二元 Jaccard 进行测量聚类, 选择距离 15 进行划分最终聚类数为 7, 结果如图 6-B-I 所示。类 1: 大枣、黄芪、人参、当归, 主要用于气血两虚所致的免疫力低下; 类 2: 茯苓、黄精, 主要用于脾虚兼湿阻或气阴两虚所致的免疫力低下; 类 3: 枸杞子、山药、桑椹, 主要用于肝肾阴虚、精血不足所致的免疫力低下; 类 4: 鹿茸, 主要用于脾肾不足所致的免疫力低下; 类 5: 淫羊藿, 主要用于肾阳不足所致的免疫力低下; 类 6: 红景天、女贞子、灵芝, 主要用于气虚血瘀兼肝肾阴虚所致的免疫力低下; 类 7: 西洋参, 主要用于气阴两虚所致的免疫力低下。

2.6.2 缓解体力疲劳 将缓解体力疲劳相关的中

表 4 有助于增强免疫力中药原料关联规则分析

Table 4 Association rule analysis of TCM raw materials for contributing to immune enhancement

后项	前项	实例	支持度/%
桑椹	枸杞子	62	66.67
桑椹	茯苓	26	27.96
桑椹	黄芪	23	24.73
桑椹	黄精	21	22.58
桑椹	茯苓、枸杞子	21	22.58
桑椹	人参	21	22.58
桑椹	灵芝	16	17.20
桑椹	山药	15	16.13
桑椹	西洋参	14	15.05
桑椹	山药、枸杞子	14	15.05
桑椹	黄精、枸杞子	14	15.05
桑椹	人参、枸杞子	14	15.05
桑椹	鹿茸	13	13.98
桑椹	淫羊藿	13	13.98
桑椹	当归	12	12.90
桑椹	大枣	11	11.83
桑椹	山药、茯苓	10	10.75

药原料依次进行共现网络分析。弱链接上限和强链接下限选择默认值 15 和 35, 结果如图 6-A-II 所示。缓解体力疲劳网络中的前 5 强关联组合为桑椹-枸杞子、枸杞子-淫羊藿、桑椹-淫羊藿、枸杞子-人参、桑椹-人参; 进一步对桑椹保健食品及其不同功能类别的产品中高频原料进行 Apriori 关联规则分析。基于数据库特性, 设置最低支持度 ≥ 10 、最小规则置信度 $\geq 80\%$ 、最大前项数为 2, 结果见表 5。

表 5 缓解体力疲劳中药原料关联规则分析

Table 5 Association rule analysis of TCM raw materials for relieving physical fatigue

后项	前项	实例	支持度/%
桑椹	枸杞子	48	92.31
桑椹	黄精	24	46.15
桑椹	淫羊藿	20	38.46
桑椹	人参	16	30.77
桑椹	鹿茸	16	30.77
桑椹	淫羊藿、枸杞子	16	30.77
桑椹	人参、枸杞子	13	25.00
桑椹	黄芪	12	23.08
桑椹	西洋参	11	21.15
桑椹	鹿茸、枸杞子	11	21.15
桑椹	山药	9	17.31
桑椹	红景天	8	15.38
桑椹	巴戟天	8	15.38
桑椹	大枣	8	15.38

将上述缓解体力疲劳相关的中药原料制作成 0-1 矩阵, 导入 IBM SPSS Statistics 26 软件。运用质心聚类方法, 选择二元 Jaccard 进行测量聚类, 选择距离 15 进行划分最终聚类数为 7, 结果如图 6-B-II 所示。类 1: 黄芪、龙眼肉、大枣、人参、沙棘, 主要用于气虚所致的体力疲劳; 类 2: 茯苓、黄精, 主要用于气虚兼湿阻或阴虚所致的体力疲劳; 类 3: 枸杞子、山药、桑椹、覆盆子、淫羊藿、肉桂、五味子, 主要用于肾虚(含肾阴虚、肾阳虚)所致的体力疲劳; 类 4: 巴戟天、鹿茸, 主要用于肾阳不足所致的体力疲劳; 类 5: 刺五加, 主要用于气虚兼肾虚所致的体力疲劳; 类 6: 红景天, 主要用于气虚血瘀所致的体力疲劳; 类 7: 西洋参, 主要用于气阴两虚所致的体力疲劳。

2.7 网络药理学的研究成果

2.7.1 收集桑椹相关有效成分及对应的靶点基因使用 TCMSP 数据库、Herb 数据库等以“桑椹”为

检索词。排除重复项以及 SwissTargetPrediction 无法识别的大分子成分, 得到 153 种桑椹成分, 866 个靶点。

将以上信息导入 Cytoscape 可视化处理, 共有 1 019 个节点(153 种成分、866 个靶点), 4 704 条边, 网络图节点间存在较高的关联性, 见图 7-A, 提示桑椹活性成分与靶点间联系密切。其中, 排名前 5 的成分为花青素(cyanidol)、杨梅素(myricetin)、桑色素(morin)、槲皮素(quercetin)、山柰酚(kaempferol)。

2.7.2 主要保健功能潜在靶基因筛选 结果显示, 桑椹保健食品主要保健功能为有助于增强免疫力和缓解体力疲劳。因此分别以增强免疫力和缓解体力疲劳为关键词在 GeneCards、DrugBank、OMIM、TTD 数据库检索靶基因, 并通过 UniProt 标准化基因命名。鉴于 GeneCards 数据库中相关基因靶点较多, 故取 2 次中位值选定 *P* 值较高的靶点, 整合其他数据库结果并去重后得到最终靶点, 即增强免疫力相关潜在靶基因 3 497 个, 缓解体力疲劳相关潜在靶基因 838 个。

2.7.3 潜在靶基因筛选和 PPI 网络分析 将桑椹活性成分相关靶基因与有助于增强免疫力、缓解体力疲劳相关靶基因导入 Venny 2.1.0 中, 分别取 2 组交集, 得到桑椹有助于增强免疫力相关靶基因 453 个、桑椹缓解体力疲劳相关靶基因 166 个, 见图 7-B。

将靶基因导入 STRING 数据库中, 分别构建增强免疫力和缓解体力疲劳 PPI 网络。前者有 453 个节点和 12 885 条边; 后者有 166 个节点和 2 062 条边。采用 Cytoscape 软件对 PPI 网络图进行可视化分析, 依据分析结果 degree 值进行可视化绘图和筛选。如图 7-C 所示, 增强免疫力 degree 值前 10 位的靶点为肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、蛋白激酶 B1(protein kinase B1, AKT1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、白蛋白(albumin, ALB)、原癌基因蛋白(proto-oncogene protein, SRC)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、 β -连环蛋白(catenin beta 1, CTNNB1)。如图 7-C 所示, 缓解体力疲劳 degree 值前 10 位的靶点为 GAPDH、半胱氨酸天冬氨酸

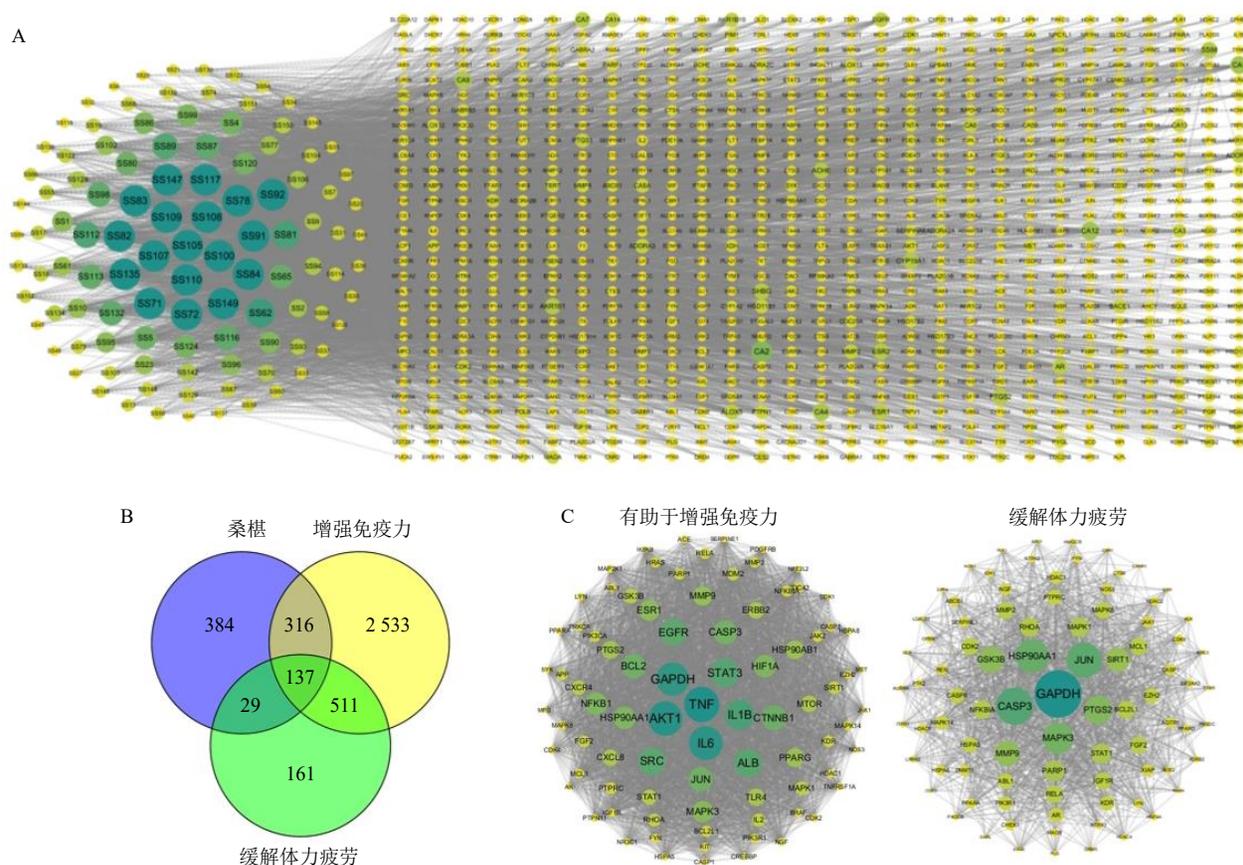


图 7 桑椹活性成分与靶点互作图 (A)、活性成分与主要保健功能靶点韦恩图 (B) 及主要保健功能 PPI 可视化图 (C)
 Fig. 7 Interaction map of active components in *Mori Fructus* and target (A), Venn diagram of active components and main health function targets (B), and PPI visualization maps of main health functions (C)

蛋白酶 3 (cysteine aspartate-specific protease 3, CASP3)、原癌基因蛋白 (proto-oncogene protein, JUN)、热休克蛋白 90α1 (heat shock protein 90 alpha family class A member 1, HSP90AA1)、丝裂原活化蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、糖原合成酶激酶 3β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3β)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1)、多聚 (ADP-核糖) 聚合酶 1 [poly(ADP-ribose)polymerase 1, PARP1]。

2.7.4 核心靶基因 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析 将上述 degree 值前 10 位的靶点作为核心靶点导入 DAVID 数据库中, 进行 GO 功能富集分析。结果显示, 在桑椹增强免疫力功效 GO 分析 ($P < 0.05$) 中, 从 BP 层面分析共有 130 个条目, 涉及胶质细胞增殖正向调控 (positive regulation of glial cell proliferation)、肽基-丝氨酸磷酸化正向调控

(positive regulation of peptidyl-serine phosphorylation) 等; 从 CC 层面分析共得到 16 个条目, 涉及含蛋白质复合物 (protein-containing complex)、谷氨酸能突触 (glutamatergic synapse) 等; 从 MF 层面分析共得到 15 个条目, 涉及相同蛋白质结合 (identical protein binding)、酶结合 (enzyme binding) 等。在桑椹缓解体力疲劳功效中, 从 BP 层面分析共有 35 个条目, 涉及巨噬细胞分化 (macrophage differentiation)、凋亡过程 (apoptotic process) 等; 从 CC 层面分析共得到 12 个条目, 涉及胞质溶胶 (cytosol)、核质 (nucleoplasm) 等; 从 MF 层面分析共得到 11 个条目, 涉及相同蛋白质结合 (identical protein binding)、泛素蛋白连接酶结合 (ubiquitin protein ligase binding) 等。将各功能结果按照排序选取前 10 条, 导入微生信平台, 可视化结果如图 8 所示。

利用 DAVID 数据库分别对增强免疫力和缓解体力疲劳核心靶点进行 KEGG 通路分析, 共得到增强免疫力相关 KEGG 通路 79 条 ($P < 0.05$), 缓解

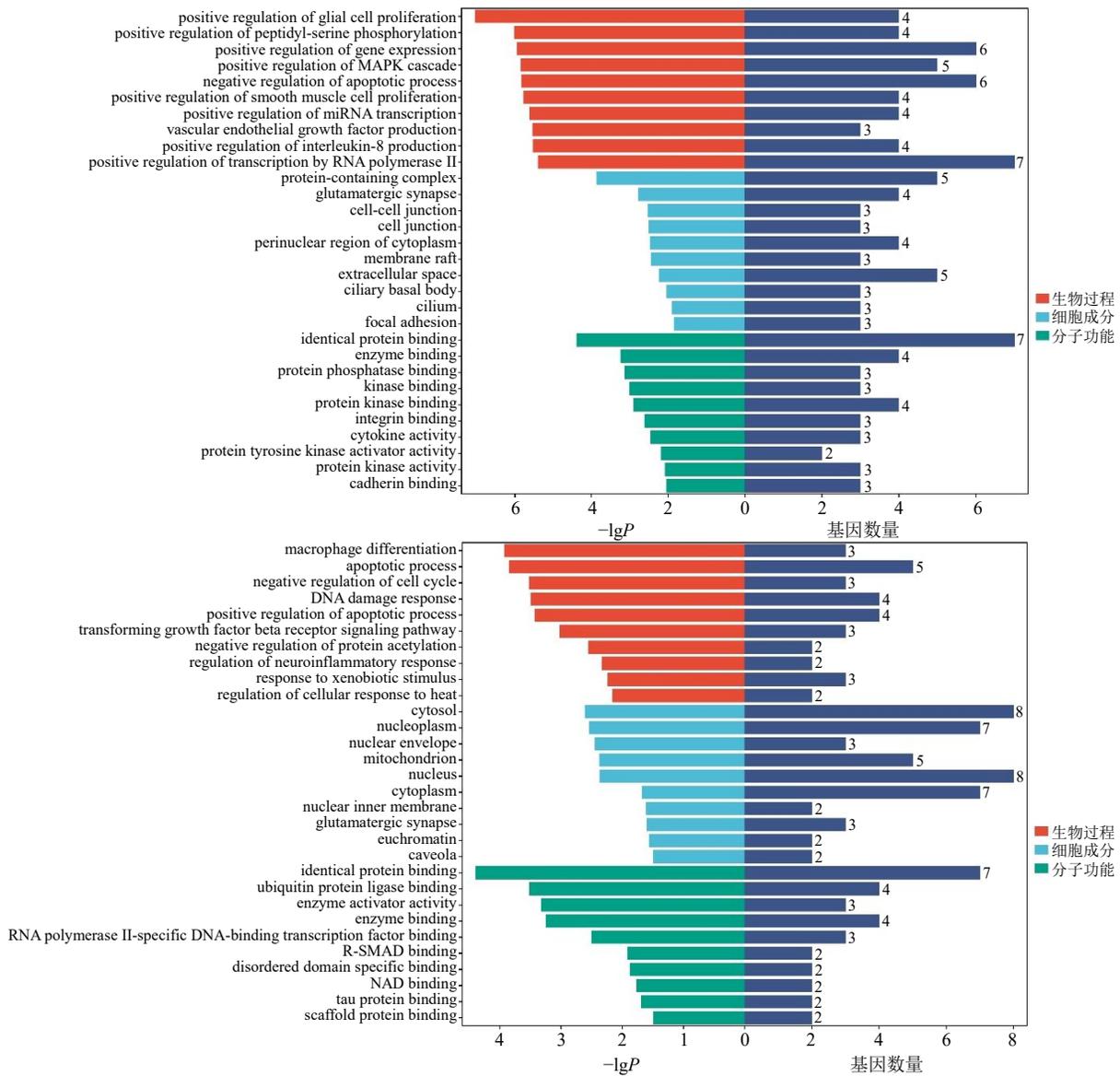


图 8 桑椹核心靶点 GO 功能分析 (上: 增强免疫力; 下: 缓解体力疲劳)

Fig. 8 GO functional analysis of *Mori Fructus* core targets (top: immune enhancement; bottom: relieving physical fatigue)

体力疲劳相关 KEGG 通路 24 条 ($P < 0.05$)。分别选择位置靠前 20 项得到 2 种保健功能相关的核心 KEGG 通路 (图 9)。其中增强免疫力的 KEGG 通路主要包括人巨细胞病毒感染 (human cytomegalovirus infection)、癌症中的蛋白聚糖通路 (proteoglycans in cancer)、酪氨酸激酶抑制剂耐药通路 (EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance)、脂质和动脉粥样硬化通路 (lipid and atherosclerosis) 等。缓解体力疲劳的 KEGG 通路主要包括白细胞介素 17 信号通路 (IL17 signaling pathway)、脂质和动脉粥样硬化通路 (lipid and atherosclerosis)、肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway) 等, 两者均显著的 KEGG 通路包括脂质和动脉粥样硬化通路

(lipid and atherosclerosis) 和人巨细胞病毒感染通路 (human cytomegalovirus infection)。运用微生信平台进行可视化处理, 颜色越红表示显著性越高, 圆形越大说明涉及的靶基因数量越多。

2.8 分子对接验证

将“2.7.1”项中筛选到的桑椹前 5 种核心成分 (花青素、杨梅素、桑色素、槲皮素、山柰酚) 与桑椹增强免疫力和缓解体力疲劳的核心靶点 (合并重复靶点后) TNF (PDB ID:6U66)、AKT1 (PDB ID:8R5K)、IL6 (PDB ID:7L4V)、GAPDH (PDB ID:6YND)、CASP3 (PDB ID:6X8I)、JUN (PDB ID:8RPP)、HSP90AA1 (PDB ID:6LSZ)、MAPK3 (PDB ID:6GES) 进行分子对接。如表 6 所示, 花青

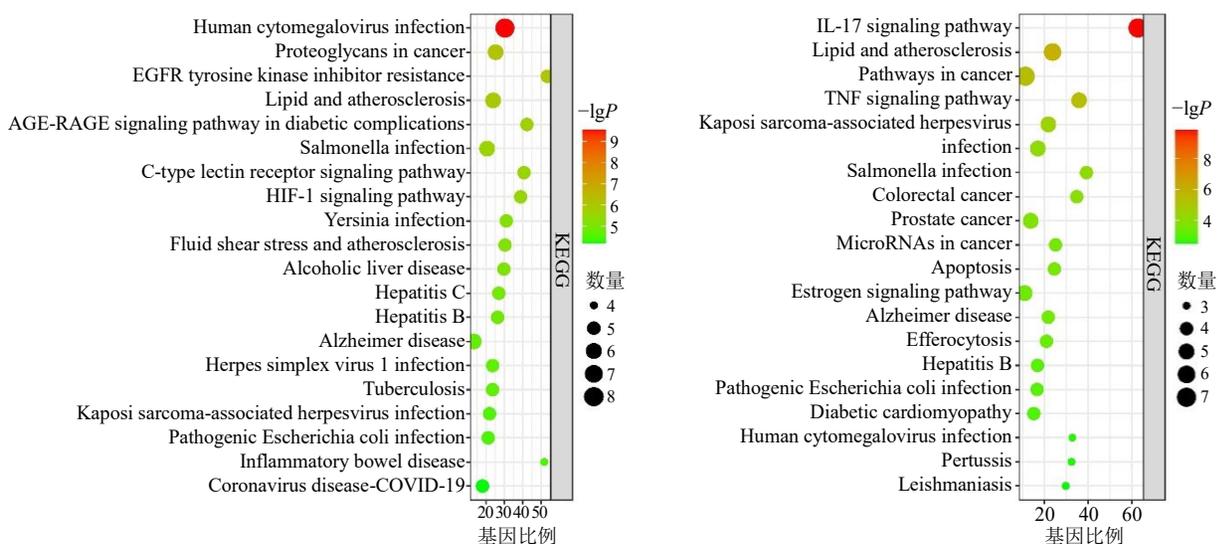


图9 桑椹核心靶点 KEGG 通路分析 (左: 增强免疫力; 右: 缓解体力疲劳)

Fig. 9 KEGG pathway analysis of *Mori Fructus* core targets (left: immune enhancement; right: relieving physical fatigue)

表6 桑椹关键成分与核心靶点的结合能

Table 6 Binding energy between key components of *Mori Fructus* and core target

关键成分	CAS 号	结合能/(kcal·mol ⁻¹)							
		TNF	AKT1	IL-6	GAPDH	CASP3	JUN	HSP90AA1	MAPK3
花青素	528-58-5	-7.9	-6.6	-5.9	-9.4	-7.7	-6.3	-7.3	-7.3
杨梅素	529-44-2	-8.1	-6.4	-6.3	-9.4	-7.4	-6.4	-7.3	-7.6
桑色素	480-16-0	-7.9	-6.7	-6.5	-9.2	-7.5	-6.6	-7.9	-7.6
槲皮素	117-39-5	-8.3	-6.7	-6.4	-9.5	-8.2	-6.6	-7.3	-7.5
山柰酚	520-18-3	-7.8	-6.7	-6.3	-9.7	-7.3	-6.3	-7.7	-7.7

1 kcal·mol⁻¹ = 4.2 kJ·mol⁻¹.

素、杨梅素、桑色素、槲皮素、山柰酚与核心靶点亲和力较好,能自发结合,选取结合能负值最高的前12位进行可视化,见图10。

3 讨论

3.1 数据挖掘

在纳入的243种含桑椹的保健食品中,使用频次最多的5味药材分别是桑椹、枸杞子、茯苓、黄芪、当归。通过功效分析可知,含有桑椹的保健食品当中,中药原料出现频次较多的是清热药、补阳药、补阴药和补气药。由四气五味归经数据分析可以看出,四气以温、平、寒为主,五味则以甘为主,主要归肺经、心经、肝经。

在保健功能分析中,“有助于增强免疫力”和“缓解体力疲劳”占比较高。含桑椹的保健食品适宜人群主要是免疫力低下者和易疲劳者,不适宜人群主要是少年儿童、孕妇和乳母。从剂型统计上看,桑椹保健食品剂型以胶囊剂为主,其次是口服液。胶囊剂通过胶囊壳有效隔绝外界环境对有效成分

的影响,并改善了部分原料药材的苦涩口感,提升了服用的适口性和便捷性。

3.2 关联规则分析

关联规则分析结果显示,桑椹与其他中药成分配伍的规律性较强,关联度前3名的组合为桑椹-枸杞子、桑椹-茯苓、桑椹-黄芪。桑椹滋阴补血,枸杞子滋补肝肾,二者协同滋补肝肾、益精养血,有缓解体力疲劳的作用;茯苓健脾渗湿,二者协同滋阴不腻、健脾宁心,有助于增强免疫力;黄芪补气,二者协同气阴双补、气血调和,有助于增强免疫力。这些配伍不仅符合中医理论,而且在现代研究中也证实有助于增强免疫力和缓解体力疲劳^[5-8]。

在涉及的桑椹保健品中,主要的保健功能为有助于增强免疫力和缓解体力疲劳。《黄帝内经》提到“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”,这个正气就是机体抵抗病邪的免疫力。免疫力低下的外因在于毒邪和湿热,内因在于正气不足^[9]。中医理论认为疲劳主要是各种原因导致脾、肝、肾3脏

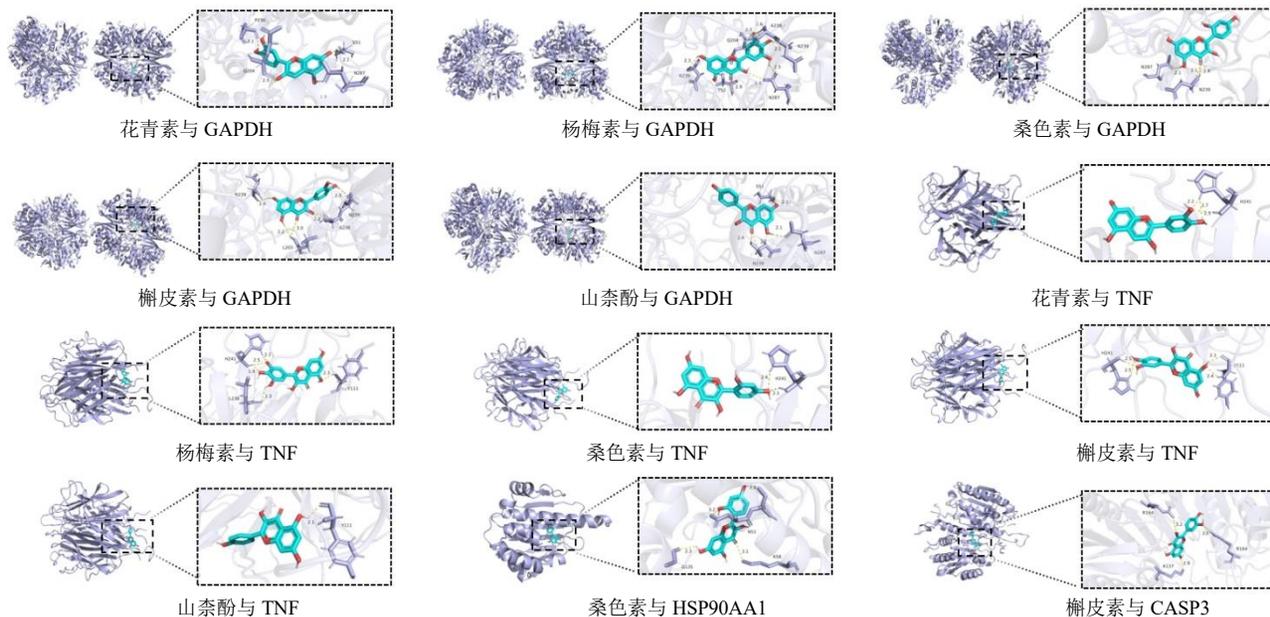


图 10 关键成分与核心靶点分子对接图

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

功能异常，心、肺受累，气血阴阳失调而造成的。因此在中医临床上治疗总则为“扶正固本”，本研究中的补气、补血、补阴、补阳 4 类补虚药能够通过驱散外邪，补益人体正气，恢复机体阴阳平衡，从而达到增强免疫力、缓解体力疲劳的目的^[10]。

3.3 网络药理学与分子对接

通过数据库检索，筛选出桑椹主要活性成分 153 个及潜在靶基因 866 个。同时从 GeneCards 等数据库获取 3 497 个增强免疫力的潜在靶点基因，838 个缓解体力疲劳的潜在靶点基因；对桑椹活性成分靶基因与疾病基因取交集，获得桑椹有助于增强免疫力的潜在靶基因 453 个、桑椹缓解体力疲劳的潜在靶基因 166 个。

桑椹增强免疫力的功能已有较多文献报道^[11-13]。本研究以 degree 值前 10 位的靶点作为核心靶点，得到增强免疫力的核心靶点包括 TNF、AKT1、IL6、GAPDH、IL1 β 、STAT3、ALB、SRC、EGFR、CTNNB1。例如，TNF- α 是细胞凋亡外源性途径的关键启动因子之一，在特定条件下，TNF- α 能够诱导胶质细胞和巨噬细胞产生神经毒性物质，并直接启动少突胶质细胞和神经元的死亡程序^[14]。AKT1 是炎症的必需因子，其通过调节血管通透性，影响水肿和白细胞外渗。体外实验和骨髓移植实验表明，AKT1 在调节白细胞迁移时不影响白细胞功能，未来有望在抑制过度炎症反应的同时，保留白细胞

的正常免疫功能，减少外源性干预对机体免疫稳态的破坏^[15]。

桑椹缓解体力疲劳的分子机制是多维度的，主要涉及抗氧化、抗炎和能量代谢优化 3 个核心环节^[16-18]。本研究以 degree 值前 10 位的靶点作为核心靶点，得到缓解体力疲劳的核心靶点包括 GAPDH、CASP3、JUN、HSP90AA1、MAPK3、PTGS2、GSK3 β 、MMP9、SIRT1、PARP1。例如，GAPDH 是一种糖酵解酶，能够催化糖酵解过程生成三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP），为细胞供能，核内的 GAPDH 还参与 DNA 复制与修复、端粒维持、mRNA 稳定性的调控以及组蛋白的转录调控等^[19]。CASP3 是细胞凋亡信号通路中处于中心位置的关键蛋白酶，在中性粒细胞的固有凋亡过程中被激活，作为凋亡执行阶段的第 1 步对该细胞的自发性凋亡发挥关键调控作用^[20]。HSP90AA1 是一种重要的分子伴侣，能促进多种底物蛋白的精准折叠与稳定，尤其在维持心肌细胞的结构完整性和功能活性方面发挥着重要作用^[21]。

桑椹增强免疫力共有 161 个 GO 条目和 79 条 KEGG 信号通路显著富集 ($P < 0.05$)。例如，人巨细胞病毒感染是一种由人巨细胞病毒引起的普遍感染，在免疫功能低下人群中可导致严重疾病。槲皮素能有效抑制巨细胞病毒的复制，这种直接的抗病毒作用是实现免疫控制的第 1 步，通过降低体内

的病毒载量,减轻免疫系统需要应对的压力^[22]。脂质和动脉粥样硬化的关键始动环节之一是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)在血管壁内被氧化成氧化型LDL(oxidized LDL, oxLDL)。花青素是高效的自由基清除剂,能提高总抗氧化能力、增强抗氧化防御酶的活性,并改善高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的抗氧化特性,从而预防动脉粥样硬化和心血管疾病^[23]。炎症性肠病与促炎核心免疫细胞M1型巨噬细胞的浸润密切相关。体外研究表明,花青素能够抑制巨噬细胞向M1型极化,同时促进其向具有抗炎和组织修复功能的M2型极化。这种极化方向的转变有助于从根本上抑制炎症并启动修复程序,最终达到增强免疫力的目的^[24]。

桑椹缓解体力疲劳共有58个GO条目和24条KEGG信号通路显著富集($P < 0.05$)。例如,IL-17是关键促炎细胞因子,其水平的异常升高常常会引起体力疲劳。二氢杨梅素可显著抑制促炎因子高迁移率族蛋白1(high mobility group box 1, HMGB1)的表达,下调核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)p65的磷酸化,进而间接削弱IL-17信号的放大效应,减轻炎症反应,改善线粒体功能,最终缓解体力疲劳^[25]。脂质作为人体最重要的能量储备形式,其代谢状态与体力疲劳密切相关。此外,细胞凋亡是程序性细胞死亡的过程,对于维持组织稳态至关重要。山柰酚体外可激活线粒体凋亡通路[上调B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白(B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)、下调B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、释放细胞色素C、激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cysteine aspartate protease, Caspase)-9/3]来促进癌细胞死亡,清除机体受损细胞,减少能量无效消耗,进而缓解体力疲劳^[26]。

桑椹发挥增强免疫力和缓解体力疲劳功效都涉及脂质和动脉粥样硬化信号通路。动脉粥样硬化在本质上是一种慢性炎症性疾病,其发生发展的每一步都与免疫系统密切相关^[27]。体力疲劳的核心是能量(ATP)供需失衡。在巨噬细胞和血管内皮细胞中,脂质超载会导致线粒体产生过量的活性氧,破坏细胞能量代谢,最终导致ATP供需失衡^[28]。已有文献研究证实了人类巨细胞病毒感染、脂质与动脉粥样硬化、细胞凋亡等信号通路在桑椹发挥增强免疫力和缓解体力疲劳功效中的作用,未来可以研究沙门氏菌感染、癌症通路等信号通路对增强免疫

力、缓解体力疲劳的影响^[22-26]。

分子对接结果也表明,桑椹的关键成分(花青素、杨梅素、桑色素、槲皮素、山柰酚)可与核心靶点自发结合且结合良好。其中,山柰酚与GAPDH靶点蛋白的结合能达 -9.7 kcal/mol,形成稳定复合物。

3.4 局限性

本研究存在一定局限性,随着新技术的发展与应用,桑椹的更多新成分和新靶点将会被陆续发现,数据分析范围将进一步扩大,未来需要具有更高精确性和研究深度的分析算法。因为桑椹活性成分较多且相关主要保健功能概念较宽泛,本研究仅采用部分数据库分析,因此数据覆盖范围存在一定局限性,可能缺少对部分有效靶点的收集,导致结果准确度受影响,未来需结合多组学数据,优化算法模型,以精准解析相互作用。

4 结论

本研究基于数据挖掘技术分析含桑椹保健食品的中药频次、四气五味、适宜人群和不适宜人群、剂型、保健功能以及配伍规律,为桑椹后续开发高效、靶向的保健食品提供了科学参考;同时进行了网络药理学和分子对接研究,初步揭示桑椹发挥保健功能的潜在靶点和机制通路,指出桑椹有效成分是通过关联多个靶点来调节多条通路,多方面综合调节最终实现主要保健功能,为后续桑椹的深入研究以及产品开发提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2025: 321-322.
- [2] Zhang H X, Ma Z F, Luo X Q, *et al.* Effects of mulberry fruit (*Morus alba* L.) consumption on health outcomes: A mini-review [J]. *Antioxidants*, 2018, 7(5): 69.
- [3] 韩非若, 李婷, 阿力亚·麦提敏, 等. 桑椹化学成分与药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(15): 5274-5285.
- [4] 彭赛男. 桑椹中主要化学成分的研究 [D]. 西安: 西北大学, 2019.
- [5] 朱华, 罗静, 何丹, 等. 黄精桑椹酒对小鼠抗疲劳作用研究 [J]. *壮瑶药研究*, 2023(2): 221-223.
- [6] 刘雨萌, 金元宝, 孟凡欣, 等. 枸杞子多糖通过改善氧化应激延缓疲劳作用的研究 [J]. *食品工业科技*, 2016, 37(18): 344-348.
- [7] 罗辉, 周元科, 邓媛媛, 等. 茯苓酸性多糖调节免疫功能活性研究 [J]. *中药材*, 2015, 38(7): 1502-1504.
- [8] 赵晓峰, 何海根, 章建萍, 等. 黄芪对免疫功能低下小鼠免疫功能的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2012, 36(6): 749-751.

- [9] 杨丽娟. “气出于脑, 即不邪干” 诠释 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [10] 袁保丰. 疲劳型亚健康的中医病机及证型探讨 [J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(1): 35-37.
- [11] Abbas Z, Tong Y C, Wang J Y, *et al.* Potential role and mechanism of mulberry extract in immune modulation: Focus on chemical compositions, mechanistic insights, and extraction techniques [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5333.
- [12] Chen X L, Sheng Z C, Qiu S L, *et al.* Purification, characterization and *in vitro* and *in vivo* immune enhancement of polysaccharides from mulberry leaves [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0208611.
- [13] Rahman M S, Islam S. Studies on food, health and environmental perspectives in mulberry (*Morus* spp.)—A review [J]. *J Bio-sci*, 2021: 163-179.
- [14] Alvarez S, Blanco A, Fresno M, *et al.* TNF- α contributes to Caspase-3 independent apoptosis in neuroblastoma cells: Role of NFAT [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16100.
- [15] Di Lorenzo A, Fernández-Hernando C, Cirino G, *et al.* Akt1 is critical for acute inflammation and histamine-mediated vascular leakage [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(34): 14552-14557.
- [16] Di Stasi L C. Natural coumarin derivatives activating Nrf2 signaling pathway as lead compounds for the design and synthesis of intestinal anti-inflammatory drugs [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(4): 511.
- [17] Ramappa V K, Srivastava D, Singh P, *et al.* Mulberries: A promising fruit for phytochemicals, nutraceuticals, and biological activities [J]. *Int J Fruit Sci*, 2020, 20(sup3): S1254-S1279.
- [18] 滕亚然, 赵乐凤, 张喆, 等. 桑葚的抗氧化和抗疲劳活性研究 [J]. 人参研究, 2016, 28(6): 29-31.
- [19] Zhang J Y, Zhang F, Hong C Q, *et al.* Critical protein GAPDH and its regulatory mechanisms in cancer cells [J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(1): 10-22.
- [20] Kilpatrick L E, Sun S, Mackie D, *et al.* Regulation of TNF mediated antiapoptotic signaling in human neutrophils: Role of delta-PKC and ERK1/2 [J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 80(6): 1512-1521.
- [21] Li J, Guo Y X, Yang Y, *et al.* Preconditioning with acteoside ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting HSP90AA1 and the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2025, 31(3). DOI: 10.3892/mmr.2025.13442.
- [22] Wadsworth I. Cytomegalovirus inhibition by pluronic-encapsulated quercetin and synergy with ganciclovir [D]. Logan: Utah State University, 2020.
- [23] Garcia C, Blesso C N. Antioxidant properties of anthocyanins and their mechanism of action in atherosclerosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 172: 152-166.
- [24] Du J H, Liu L K, Fan H Q, *et al.* Anthocyanins improve liver fibrosis in mice by regulating the autophagic flux level of hepatic stellate cells by mmu_circ_0000623 [J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(6): 3002-3018.
- [25] Wu Y, Wang D W, Li J, *et al.* Protective effect of dihydromyricetin against exercise-induced muscle damage and its mechanism [J]. *Chin Med Sci J*, 2024, 39(1): 46-53.
- [26] 方雨潇, 王淑美. 山柰酚通过线粒体凋亡通路诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡的机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(3): 397-404.
- [27] Kong P, Cui Z Y, Huang X F, *et al.* Inflammation and atherosclerosis: Signaling pathways and therapeutic intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [28] Batista-Gonzalez A, Vidal R, Criollo A, *et al.* New insights on the role of lipid metabolism in the metabolic reprogramming of macrophages [J]. *Front Immunol*, 2020, 10: 2993.

[责任编辑 潘明佳]