山西大学学报（自然科学版）49(5)：732－751，2026
Journal of Shanxi University(Nat. Sci. Ed.)

DOI：10.13451/j.sxu.ns.2026018

内托生肌散及黄芪托毒生肌的数据挖掘与网络药理学研究

王智超，刘月涛*，秦雪梅*
（山西大学 中医药现代研究中心，山西 太原 030006）

摘　要：研究采用数据挖掘、网络药理学、分子对接及实验验证，深入解析黄芪在创面愈合中发挥托毒生肌功效的作用机制。基于《中医方剂大辞典》收集以“久败疮”为主治特征的中医药（Traditional Chinese Medicine，TCM）治疗慢性创面处方，数据挖掘共纳入446首方剂，涉及273味中药。黄芪、当归、甘草、乳香、没药为使用频次最高的核心单味药，这证实了“虚”“瘀”是慢性创面的核心病机。上述药物组合与中医经典方剂内托生肌散的组方配伍思想与药物组成高度一致。该方是治疗“气血亏虚、虚热瘀结”病证的典范组方，压力性损伤基本病机气血亏虚、瘀血阻络与本方主治病证高度吻合。网络药理学与分子对接结果显示内托生肌散促进压力性损伤创面愈合的核心机制在于通过肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor，TNF）和白细胞介素（Interleukin，IL）-17信号通路抑制下游促炎因子表达，与过氧化物酶体增殖物激活受体γ（Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma，PPARG）和IL-10靶点互相作用，主动开启抗炎和炎症消退进程，发挥祛邪功效；抑制磷酸酶及张力蛋白同源物（Phosphatase and Tensin Homolog，PTEN）表达和调控原癌基因（Myelocytomatosis Oncogene，MYC）等转录因子促进细胞增殖，将炎症消退的信号转化为增殖再生的动力，发挥扶正功效。动物实验证明黄芪及内托生肌散可通过抑制炎症水平，下调PTEN蛋白表达，在创面愈合的炎症期向增殖期转变关键节点促进创面愈合，发挥黄芪托毒生肌的功效。本研究初步阐明了黄芪发挥“托毒生肌”功效的核心配伍组方及其促创面愈合的科学内涵。

关键词：内托生肌散；创面愈合；压力性损伤；分子对接；用药规律
中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：0253-2395(2026)05-0732-20

Data Mining and Network Pharmacology Study of Neituo Shengji Powder and *Astragali Radix* in Promoting Pus Discharge and Tissue Regeneration

Wang Zhichao, Liu Yuetao*, Qin Xuemei*
(*Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan* 030006*, China*)

Abstract: This study systematically investigated the woundhealing effects and underlying mechanisms of *Astragali Radix* through data mining, network pharmacology, molecular docking, and animal experiments, to clarify the scientific basis of its core traditional function of "detoxification and tissue regeneration". Prescriptions for chronic wounds characterized by "long-standing non-healing sores" were collected from the Dictionary of Traditional Chinese Medicine (TCM) Prescriptions. Data mining identified 446 herbal formulas involving 273 distinct Chinese medicinal herbs. *Astragali Radix*, *Angelicae Sinensis Radix*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Olibanum*, and *Myrrh* were the most frequently used core single herbs. These findings confirmed that "deficiency" and "blood stasis" are the core pathological mechanisms of chronic wounds. This drug combination aligns closely with both the formulation principles and the specific herbal composition of the classic TCM formula Neituo Shengji powder. This formula serves as an exemplary classic formula targeting "qi and blood deficiency with deficiency-heat and blood stasis". The core pathogenesis of pressure injury is highly

收稿日期：2025-10-31；**接受日期**：2026-03-23
基金项目：山西省中医药管理局科研项目（2024ZYY2C116）；山西省中医药创新团队（zyytd2024020）
作者简介：王智超（1993—），男，山西运城人，博士研究生，研究方向为中药药理学。E-mail：zugzwang630@163.com
* **通信作者**：刘月涛（Liu Yuetao），E-mail：yuetaoliu@sxu.edu.cn；秦雪梅（Qin Xuemei），E-mail：qinxm@sxu.edu.cn
引文格式：王智超，刘月涛，秦雪梅. 内托生肌散及黄芪托毒生肌的数据挖掘与网络药理学研究[J]. 山西大学学报（自然科学版），2026，49(5)：732-751. DOI：10.13451/j.sxu.ns.2026018.

consistent with this formula's indications. Integrated network pharmacology and molecular docking analyses revealed that the core mechanism of Neituo Shengji powder involves modulation of the tumor necrosis factor (TNF) and Interleukin (IL)-17 signaling pathways, resulting in the suppression of downstream pro-inflammatory factors. It also interacts with peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) and IL-10, activating anti-inflammatory responses and facilitating inflammation resolution. Furthermore, it inhibits phosphatase and tensin homolog (PTEN) expression and activates transcription factors such as myelocytomatosis oncogene (MYC), which promotes cell proliferation and supports tissue repair. Animal experiments demonstrated that both *Astragali Radix* and Neituo Shengji powder accelerated wound healing, particularly during the transition from the inflammatory to the proliferative phase, by reducing inflammation and suppressing PTEN expression. These findings confirm the efficacy of *Astragali Radix* in "detoxification and tissue regeneration", preliminarily elucidates the core compatibility mechanism of *Astragali Radix* in exerting this effect and its scientific connotation in promoting wound healing.

Keywords: neituo shengji powder; wound healing; pressure ulcer/injury; molecular docking; medication regularity

0 引言

黄芪“托毒生肌”功效的阐明最早可见于《神农本草经》,主痈疽久败疮,排脓止痛。临床运用可追溯至《五十二病方》,疽病以黄芪配伍白蔹、芍药等七味治疗,肉疽则倍黄芪[1]。基于中医基础理论体系,结合病理特征与临床表现,多将久败疮纳入慢性难愈性创面范畴[2]。本病是多种疾病导致创面规律治疗不愈合的疾病群,包括糖尿病性溃疡、压力性损伤、下肢静脉性溃疡等,其病因病机与临床表现各异,但症状上均表现为创面迁延不愈[3]。中医传统理论虽高度推崇黄芪“托毒生肌”功效,将其视为治疗慢性创面的重要思路,但在具体临床应用中存在双重困境。首先,“托毒生肌”功效适用于何种类型的创面,如何针对创面的病机特点进行配伍,目前仍缺乏清晰的界定与共识[4]。其次,成方制剂与理论、临床应用的脱节,使得黄芪这一传统功效的现代价值未能得到充分发掘。陶宇凡[5]、黄庆[6]等学者揭示,《中国药典》所收载的含黄芪成方制剂,其功效多集中于补气升阳、固表止汗、利水消肿等领域,制剂数量与剂型均颇为丰富。然而,与此形成鲜明对比的是,体现黄芪“托毒生肌”这一重要功效的成方制剂尚属空白。这种功效维度针对性的双重缺失,使得“托毒生肌”功效难以获得便捷的成药载体,更难以确立精准的适应病证,从供给侧限制了该功效的临床运用广度与深度,成为制约该功效传承与现代转化之间的关键瓶颈。

基于数据挖掘技术,曹佳蕾等[7]发现黄芪常需通过配伍活血药以托毒生肌而治疮疡,配伍温补阴阳药以补虚益气而疗虚劳,配伍收敛止汗药以调和营卫而止汗证,配伍祛风通络药以益气活血而愈中风,揭示了其功效发挥对配伍药物的依赖性。借助网络药理学技术,许文倩等[8]发现基于血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor,VEGF)信号转导与神经营养因子信号通路是黄芪修复胃肠黏膜损伤发挥补气升阳功效的核心机制,杨柳等[9]发现基于氧化应激与足细胞凋亡等生物过程是黄芪保护肾脏足细胞发挥利水消肿功效的关键机制。此外,黄浪浪等[10]发现黄芪可通过调节免疫炎症反应抗病毒发挥固表止汗功效。总之,这些研究揭示了在配伍环境下,黄芪通过不同的生物学过程分别作用于靶器官,从而发挥多种功效,以实现对不同病理状态的干预。尽管已有研究分别涉及黄芪的药理活性或“托毒生肌”的理论探讨,但目前仍缺乏将“数据挖掘-网络预测-实验验证”完整串联起来的针对黄芪“托毒生肌”核心功效的系统性研究。

据此,本研究将综合运用不同的研究方法,对黄芪“托毒生肌”功效促进创面愈合的配伍规律与分子机制进行分析,以期为中药传统功效现代化研究提供坚实的科学基础。首先,对《中医方剂大词典》[11]收录的外科病证方剂进行数据挖掘,寻求发挥黄芪“托毒生肌”功效的核心方剂配伍规律并确定关键疾病。其次,以压力性损伤为疾病载体,采用网络药理学方法结合分子对接技术系统预测并验证黄芪“托毒生肌”功效代表方剂内托生肌散活性成分作用靶点和信号通路。最后,基于动物实验进一步

验证黄芪及内托生肌散促进压力性损伤创面愈合发挥“托毒生肌”功效的潜在分子机制。本研究的发现将阐释黄芪“托毒生肌”功效配伍规律和作用机制,为中医药功效现代化研究贡献力量。

1 材料与方法

1.1 数据挖掘资料收集

1.1.1 纳入标准

①从《中医方剂大辞典》第十一册第888页(总12 834页)起,主治病症索引,六、外科病证,选择方剂分类为(三)痈疽、疮疡,下设163种细分疾病的方剂。

②方源、组成、用法、主治等方剂包含的各项信息完整。用量不做限制,方名相同组成不同者亦纳入。

③主治中包含以下词义:强调病程时间长久,如年久、岁年、年深等;疮疡伤口不愈合,如久不收口、久不完口等。

1.1.2 排除标准

①方剂中含《中华人民共和国药典》2020版、全国高等中医药院校“十三五”规划教材《中药学》及《中药大辞典》不收录的药物。

②方剂组成为单味药无配伍理论支持的方剂。

1.1.3 数据规范

①中药名称:以《中华人民共和国药典》2020版、全国高等中医药院校“十三五”规划教材《中药学》为参考标准,对涉及的中药名进行统一。例如:“黄耆”“绵黄耆”改为“黄芪”,“栝楼根”改为“天花粉”,“东丹”“黄丹”改为“铅丹”等。

②中药药性:参考①中的参考标准,对涉及的中药药性进行分类,包括药物的四气、五味、归经,并根据《中药学》各论对药物进行分类。

1.2 数据挖掘

1.2.1 频数分析

使用Excel计算纳入方剂中出现的总中药味数与总用药频数,计算每味中药出现的频数与占总用药数的百分比,并根据频数进行排序。

1.2.2 关联规则分析

使用SPSS Modeler 18.0软件中的Apriori算法对中药进行关联规则分析[12]。以所有在方剂中出现的药物构建数据库,构建A→B的蕴含式(规则),A为前项,B为后项。设置支持度为10%,置信度为60%,提升度为1进行分析。

1.2.3 复杂网络分析

使用Gephi0.9.2进行复杂网络分析。以一个中药为节点构建子网络,再将所有子网络叠加构建复杂网络。选取“K-core”算法进行层次分析,通过逐步删除小于K的节点及连线,将复杂网络中的边缘节点删除,得到核心网络。

1.2.4 聚类分析

使用SPSS Statistics 21软件对高频中药进行聚类分析,寻找核心聚类组合,探索其同质性。

1.2.5 共现计数分析

在RStudio中构建原始代码,批量计算聚焦的高频中药在纳入方剂中两两出现的次数,并使用VOSviewer联合Pajek软件对中药共现计数分析进行可视化。

1.3 网络药理学资料收集

1.3.1 内托生肌散组方化学成分

使用TCMSP平台(https://www.tcmsp-e.com/)以黄芪、丹参、白芍、天花粉、乳香、没药、甘草为研究对象,收集全部化学成分数据。根据生物利用度(Oral bioavailability,OB)≥30%、类药性(Drug-likeness,DL)≥0.18筛选药物的活性成分,并结合已有的研究报道筛选促创面愈合成分。

1.3.2 压力性损伤疾病靶点

在DisGeNET(https://disgenet.com/)、DrugBank(https://go.drugbank.com/)、GeneCards(https://www.genecards.org/)、OMIM(https://omim.org/)数据库中根据压力性损伤的关键词“Pressure Ulcer”“Pressure Sore”“Pressure Injury”“Bedsore”“Decubitus Ulcer”收集疾病靶点。

1.4 网络药理学研究

1.4.1 药物靶点预测

通过PubChem数据库(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)对符合双重药代动力学的中药成分进行检索,获取成分的SMILES信息构建数据库。使用SwissTargetPrediction在线靶点预

测数据库(http://www.swisstargetprediction.ch/)预测活性成分靶点,并与TCMSP数据库中的数据进行整合,获得化学成分靶点数据库。

1.4.2 疾病靶点与药物靶点互作网络构建

在UniProt数据库(https://www.uniprot.org/)对靶点进行统一,对化学成分靶点与疾病靶点开展交互映射分析,构建Venn图可视化处理后基于交集筛选"药物-疾病"关键基因集。使用STRING数据库(https://cn.string-db.org/)构建蛋白质相互作用网络(PPI),导入Cytoscape(3.7.2)软件进行网络拓扑学分析[13]。

1.4.3 KEGG和GO富集分析

将"药物-疾病"关键基因集输入DAVID数据库(https://david.ncifcrf.gov/)进行通路富集分析,并进一步通过Metascape数据库(https://metascape.org/)验证富集分析结果。KEGG和GO富集分析阈值设定均为$P < 0.05$,KEGG通路富集分析根据靶点数据、显著性差异筛选排名前20的通路,基因本体论GO富集分析根据生物过程(Biological Process, BP)、细胞组分(Cellular Component, CC)及分子功能(Molecular Function, MF)的不同维度,筛选差异前10的功能。

1.5 分子对接

根据网络药理学确定的疾病靶点和药物成分,在TCMSP数据库下载排名前20的药物成分结构信息,并利用ZINC数据库(https://zinc.docking.org/)补充药物成分的结构信息。在RCSB PDB数据库(https://www.rcsb.org/)获取排名前25的疾病靶点晶体结构信息。采用AutoDock tool(1.5.7)进行前处理,使用AutoDock Vina进行分子对接模拟实验。使用ggplot包进行结合能可视化,配体-受体结合可视化使用Protein-ligand Interaction Profiler(PLIP)在线分析工具(https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index)和PyMol(2.5.2)软件。

1.6 实验验证

1.6.1 材料与试剂

丹参、白芍、天花粉、乳香、没药、甘草购自山西和仁堂中药饮片有限责任公司,黄芪购自山西北岳神耆生物科技有限公司,分别由山西大学中医药现代研究中心秦雪梅教授鉴定。黄芪为豆科植物蒙古黄芪*Astragalus membranaceus*(Fisch.)Bge.var. *mongholicus*(Bge.)Hsiao的干燥根。

黄芪水提物制备:取30 g黄芪,浸泡1 h,加入8倍水煎煮1 h后过滤,再加入7倍水煎煮1 h后过滤,合并两次滤液,减压浓缩至66.6 mL,浓度为0.45 g·mL^{-1}(以生药量计),分装后-80 ℃冻存备用。内托生肌散水提物制备:取黄芪30 g、丹参7 g、白芍10 g、天花粉20 g、乳香7 g、没药7 g、甘草9 g,煎煮方法同前,减压浓缩至66.6 mL备用,浓度为1.35 g·mL^{-1}(以生药量计)。

D-半乳糖购自北京索莱宝科技有限公司;NdFeB磁铁购自河南启茂磁性制品有限公司;苏木素-伊红染色(H&E)染液、马松(Masson)染液和革兰氏(Gram)染液购自武汉赛维尔生物科技有限公司;酶联免疫吸附试验(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)试剂盒购自北京安迪基因生物科技有限公司;磷酸酶及张力蛋白同源物(Phosphatase and Tensin Homolog, PTEN)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase, GAPDH)抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.6.2 动物分组及造模

实验动物为无特殊病原体级(SPF)C57BL/6N小鼠(北京维通利华实验动物技术有限公司[许可证号:SCXK(京)2021-0006]),雄性,体重为(20±1) g,共计24只。将小鼠随机分为4组,每组6只:压力性损伤组(Control)、模型组(Model)、内托生肌散给药组(NTSJS)、黄芪给药组(HQ)。除压力性损伤组,其余各组按实验室自主构建的复合动物模型进行干预,即小鼠颈背部皮下注射D-半乳糖(1 000 mg·kg^{-1}),每日一次,持续8周[14]。第5周起根据压力性损伤组进食量,对其余各组进行50%限制饮食,持续4周[15]。第9周各组小鼠均通过缺血-再灌注损伤制备压力性损伤疾病模型[16],达到3期压力性损伤评价标准后完成动物模型制备。成功构建模型后参照前期实验结果,内托生肌散给药组按生药量27.3 g·kg^{-1}灌胃,黄芪给药组按生药量9.1 g·kg^{-1}灌胃,其余各组灌胃等体积生理盐水。给药持续进行,直至后续根

据网络药理学与创面愈合率结果所确定的时间点(3期压力性损伤结束后的第10天),将小鼠麻醉眼球取血后颈椎脱臼处死。取血清及一侧创面皮肤组织,置于-80 ℃备用,另一侧创面皮肤组织置于质量浓度0.1 g/mL多聚甲醛固定。上述实验已获山西大学科学研究伦理委员会审核同意,批准编号SXULL2024121。

1.6.3 创面愈合率检测

3期压力性损伤造模成功后记为0天,每隔一日进行一次创面拍照。使用Image j软件测量创面面积,伤口愈合率根据以下公式计算:创面愈合率 =(造模完成后创面面积-观察时间点创面面积)/造模完成后创面面积 × 100%。

1.6.4 病理学染色

组织充分固定后石蜡包埋,切片。根据说明书进行H&E(Hematoxylin and Eosin,苏木精-伊红)染色、Masson染色和Gram染色,使用组织切片扫描仪明场切片扫描,合成图像后进行病理学分析。

1.6.5 ELISA

取小鼠血清,根据试剂盒说明书检测IL(Interleukin,白细胞介素)-1β、IL-6、IL-10、TNF(Tumor Necrosis Factor,肿瘤坏死因子)-α和TGF(transforming growth factor,转化生长因子)-β水平。

1.6.6 蛋白质印迹法

取创面皮肤组织于含有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的放射免疫沉淀法裂解缓冲液(Radio Immunoprecipitation Assay,RIPA)中制备组织匀浆,离心取上清,采用二喹啉甲酸(Bicinchoninic Acid,BCA)法测定蛋白浓度。电泳、转膜、封闭后,一抗4 ℃过夜,PTEN(1∶2 000),二抗孵育后ECL显影。使用一抗二抗清洗液清洗后重新孵育一抗,GAPDH (1∶50 000)。获取图像后采用Image j软件分析,结果以压力性损伤组相对定量值为1,分析各组的蛋白相对表达量。

1.7 统计学方法

数据以(均数±标准差)表示,使用SPSS 21.0软件进行数据统计,统计结果以$^{****}P<0.000\,1$,$^{***}P<0.001$,$^{**}P<0.01$,$^{*}P<0.05$认为差异具有统计学意义。统计方法在两组间比较采用独立样本t检验,在多组间比较使用单因素方差分析。当数据不满足正态分布时,两组间比较采用Mann-Whitney秩和检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis单因素方差分析(Analysis of Variance,ANOVA)。

2 实验结果

2.1 数据挖掘结果

2.1.1 慢性创面方剂总体情况与药物频数统计分析

本研究共计纳入446首方剂,其中口服方剂183首,外用方剂257首,内服外贴方剂6首,用药3 655次,涉及中药273味。其中用药频次在20次以上的有51味中药,占药物总数的18.68%,总频数为2 650次,占比72.50%(图1)。

2.1.2 中药性味归经分析

药性以寒性、温性、平性为主(图2(a))。药味以苦、辛、甘为主(图2(b))。归经以足厥阴肝经、手太阴肺经、足太阴脾经为主(图2(c))。

2.1.3 关联规则分析

关联规则分析共获得189组核心药物组合,其中二阶关联规则48组,三阶关联规则98组,四阶关联规则43组。按照支持度进行排名,排名第一的组合是前项为当归,后项为黄芪,支持度为37.70%,置信度为64.12%(图3(a))。三阶关联规则中前项为黄芪+当归的组合,后项为人参,支持度24.17%,置信度69.72%;前项黄芪+当归的组合,后项为甘草,支持度24.17%,置信度70.64%(图3(b))。四阶关联规则中前项为甘草+黄芪+当归的组合,后项为人参,支持度17.07%,置信度76.62%(图3(c))。通过关联规则构建网络图(图3(d—e))可以明显看到黄芪、当归、甘草这对组合具有明显关联。另一对组合是乳香、没药,该组合的支持度为29.27%,置信度为68.94%。

2.1.4 复杂网络分析

对关联规则分析获取的结果进行复杂网络分析,当K-core ≥ 38时网络图消失。因此,该网络的最大K-core值为37(图4),此时获得核心的中药为56味,其中最核心的药物是黄芪、当归、乳香。在默认参数下使用社团分析可以将核心网络分成两个社团,其中一个是以黄芪、当归为主的补益类中药,另一个是乳香、没药为主的驱邪类中药。

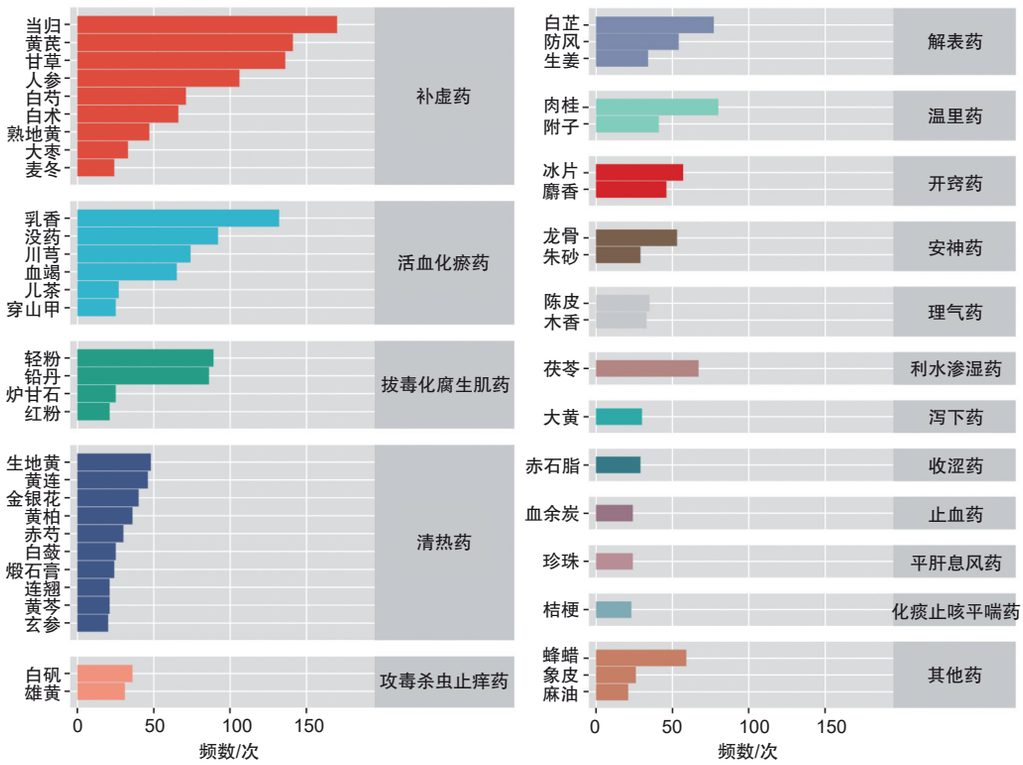


图1 治疗慢性创面常用药物频数分布

Fig. 1 Frequency distribution of high-frequency Traditional Chinese Medicines (TCM) for chronic wounds

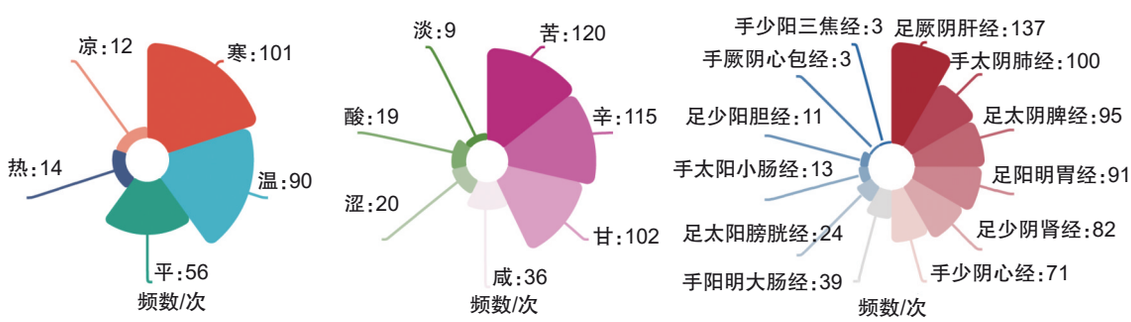


图2 治疗慢性创面常用药物性、味和归经分析

Fig. 2 Analysis of the medicinal properties, flavors, and meridian tropisms of high frequency TCM for chronic wounds

2.1.5 聚类分析

将高频用药与复杂网络分析获取的核心中药进行联合分析,发现共有35个药物。进一步的聚类分析结果表明,结合疾病特点和给药方式,将核心药物聚类为三类:一类是黄芪、当归、甘草、人参、茯苓;一类是铅丹、轻粉、乳香、没药;最后一类是黄芩、赤芍、玄参等其他药物(图5)。

2.1.6 共现计数分析

进一步对联合分析发现的核心药物进行共现计数分析,共计发现五类药物(图6)。模块一以乳香、没药等活血止痛;模块二以肉桂、川芎、白芍为主温阳散寒、养血活血;模块三以黄芪、甘草、人参为核心补气扶正;模块四以当归、白芷为主养血活血、消肿排脓;模块五以生地黄、大黄为主清热凉血、活血散瘀。

2.1.7 核心方剂与疾病

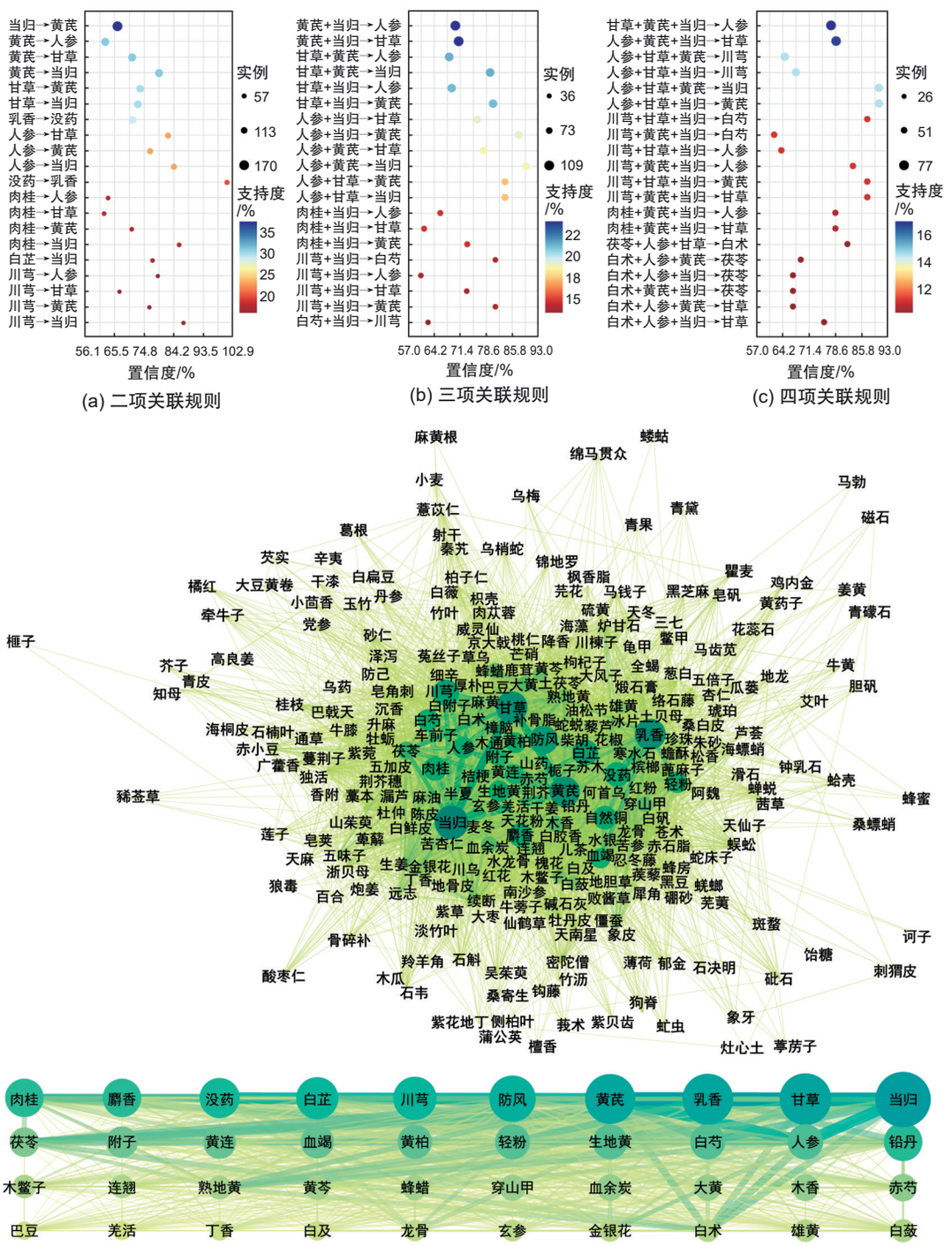
基于数据挖掘结果,研究依据以下原则对经典名方进行系统筛选。首先,排除方剂中含有与黄芪功效重叠的中药,如人参,以聚焦黄芪发挥“托毒生肌”作用靶点。其次,剔除经方中含有名贵中药材的方剂,如穿山甲,以确保

研究的实用性。最终,选取了临床报道广泛运用的内托生肌散,这进一步保证了临床相关性。该方出自《医学衷中参西录》,其益气活血之功与压力性损伤“气血亏虚、瘀血阻络”的核心病机高度一致,且符合数据挖掘配伍规律。因此,确定以内托生肌散为压力性损伤干预方剂,并就此开展后续的网络药理学研究。

2.2 网络药理学结果

2.2.1 内托生肌散药物成分与靶点预测

通过 TCMSP 筛选到内托生肌散中 205 个

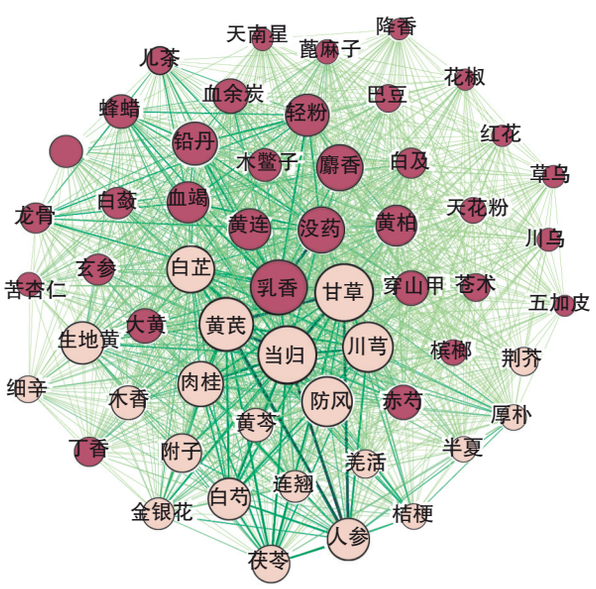


注:节点颜色越深且圆圈越大表示度值(Degree)越大。

图3 治疗慢性创面常用药物的关联规则网

Fig. 3 Analysis of association rules in prescriptions for chronic wounds

化合物,其中黄芪19个(与其他药物共有成分7个,另外根据报道纳入2个成分)、丹参59个、白芍8个(与其他药物共有成分4个)、天花粉2个、乳香7个、没药34个(与其他药物共有成分2个)、甘草88个(与其他药物共有成分8个)。7味中药共计能够干预381个靶点,其中黄芪295个、丹参171个、白芍119个、天花粉4个、乳香16个、没药266个、甘草288个。通过网络拓扑学分析,20个核心中药成分中来源于黄芪的有7个,其中2个独有成分,5个共有成分;来源于丹参的有7个,均为独有成分;白芍2个成分均与其他药物共有;来源于没药的3个成分中1个为没药独有成分,2个为共有成分;9个来源于甘草的成分中4个独有成分,5个共有成分;没有来源于天花粉和乳香的成分。在6个共有成分中,黄芪、甘草共有3个成分,白芍、没药共有1个成分,白芍、甘草、黄芪共有1个成分,黄芪、甘草、没药共有1个成分。



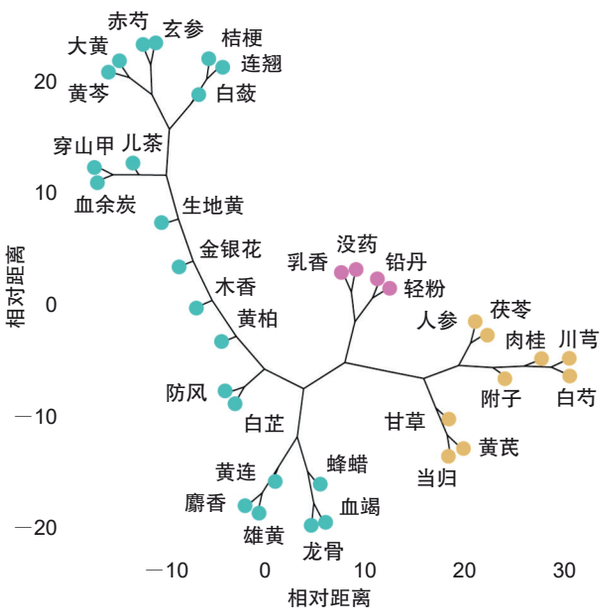
注:不同颜色代表不同社团。

图4 核心中药组合的复杂网络分析

Fig. 4 Complex network analysis of core Traditional Chinese Medicine combinations

2.2.2 “药物-疾病”关键基因PPI网络构建

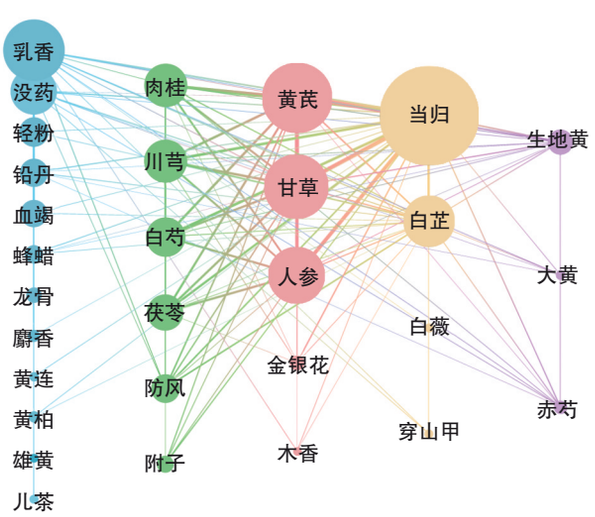
将药物干预靶点与纳入的1 540个疾病靶点取交集,获得内托生肌散干预压力性损伤的185个靶点。蛋白互作网络分析结果表明,有183个蛋白间存在着3 870组相互作用。通过Degree计算,排名前25位的靶点分别是TNF、AKT1、IL-6、TP53、IL-1β、MAPK3、JUN、CASP3、MMP-9、SRC、EGFR、PTGS2、STAT3、PPARG、ESR1、HIF1A、CXCL8、CCL2、MYC、IL-10、NOS3、FOS、HSP90AA1、PTEN和MMP-2(图7)。



注:不同颜色代表不同聚类。

图5 高频中药与复杂网络共有药物的聚类分析

Fig. 5 Cluster analysis of Traditional Chinese Medicines that were both frequently used and included in the complex network



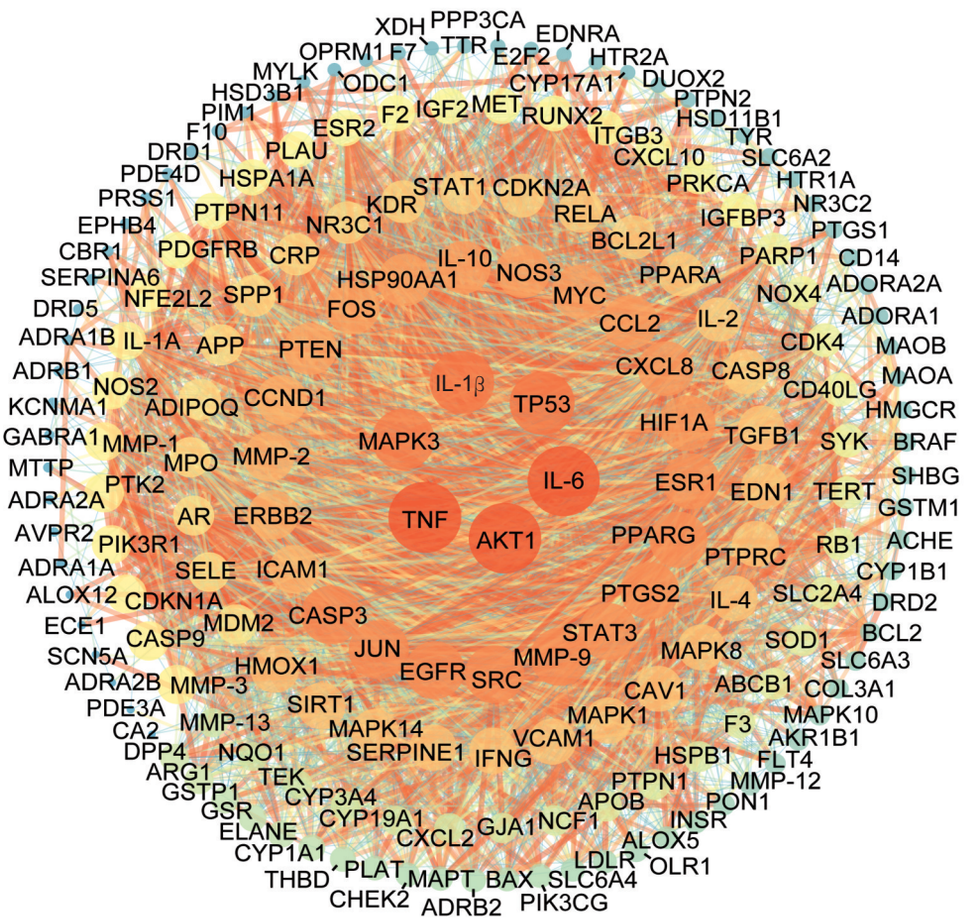
注:节点圆圈越大表示出现次数越多。

图6 联合分析筛选核心中药的共现计数分析

Fig. 6 Analysis of co-occurrence counts among core Traditional Chinese Medicines identified through integrated analysis

2.2.3 KEGG通路富集分析与GO功能富集分析

KEGG通路富集分析提示内托生肌散干预



注：节点颜色越深且圆圈越大表示度值(Degree)越大。

图7 药物靶点-疾病靶点PPI网络图

Fig. 7 PPI network of potential targets of Neituo Shengji powder in the treatment of pressure injury

疾病靶点主要涉及癌症信号通路、IL-17信号通路、TNF信号通路、PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路等(图8(a))。GO功能富集分析发现内托生肌散干预疾病靶点显著影响了2 240个生物过程(BP)、131个细胞组分(CC)和200个分子功能(MF)。其中，BP主要涉及细胞的迁移与运动等过程，CC显著富集细胞膜结构，MF则主要与蛋白激酶结合功能相关(图8(b))。

2.2.4 “药物-成分-靶点-通路”网络构建

进一步聚焦“药物-疾病”关键基因与KEGG通路富集分析，前列腺素内过氧化物合酶诱导型(PTGS2)在疾病进程和多种成分干预中具有关键地位，进而影响TNF、IL-17和肿瘤信号通路(图9)。

2.3 分子对接结果

以结合能≤−6.0 kcal·mol^{-1}作为小分子与蛋白质具有良好结合能力的评价标准。最低结合能是小分子Cryptotanshinone(隐丹参酮)与MMP-9的−10.15 kcal·mol^{-1}。此外，MMP-9与所有小分子结合能均<−6.0 kcal·mol^{-1}。进一步分析发现，PPARG、SER1、PTGS2、CXCL8、SRC、PTEN、MMP-2与小分子也具有很好的结合能力(图10)。

基于预测结合能的排序，选取排名前十的核心蛋白靶点并对其各自结合能最优的化合物配体进行可视化。结果表明，β-sitosterol可与多个核心靶点结合。其中，与PTGS2氨基酸残基ASN537形成氢键；与TNF氨基酸残基ASP143、PHE144形成氢键；与IL-10氨基酸残基LEU65形成疏水相互作用；与PTEN氨基酸残基LYS147形成氢键；与SRC氨基酸残基GLU160形成氢键；与IL-6氨基酸残基GLN128形成氢键。Cryptotanshinone可与MMP-9氨基

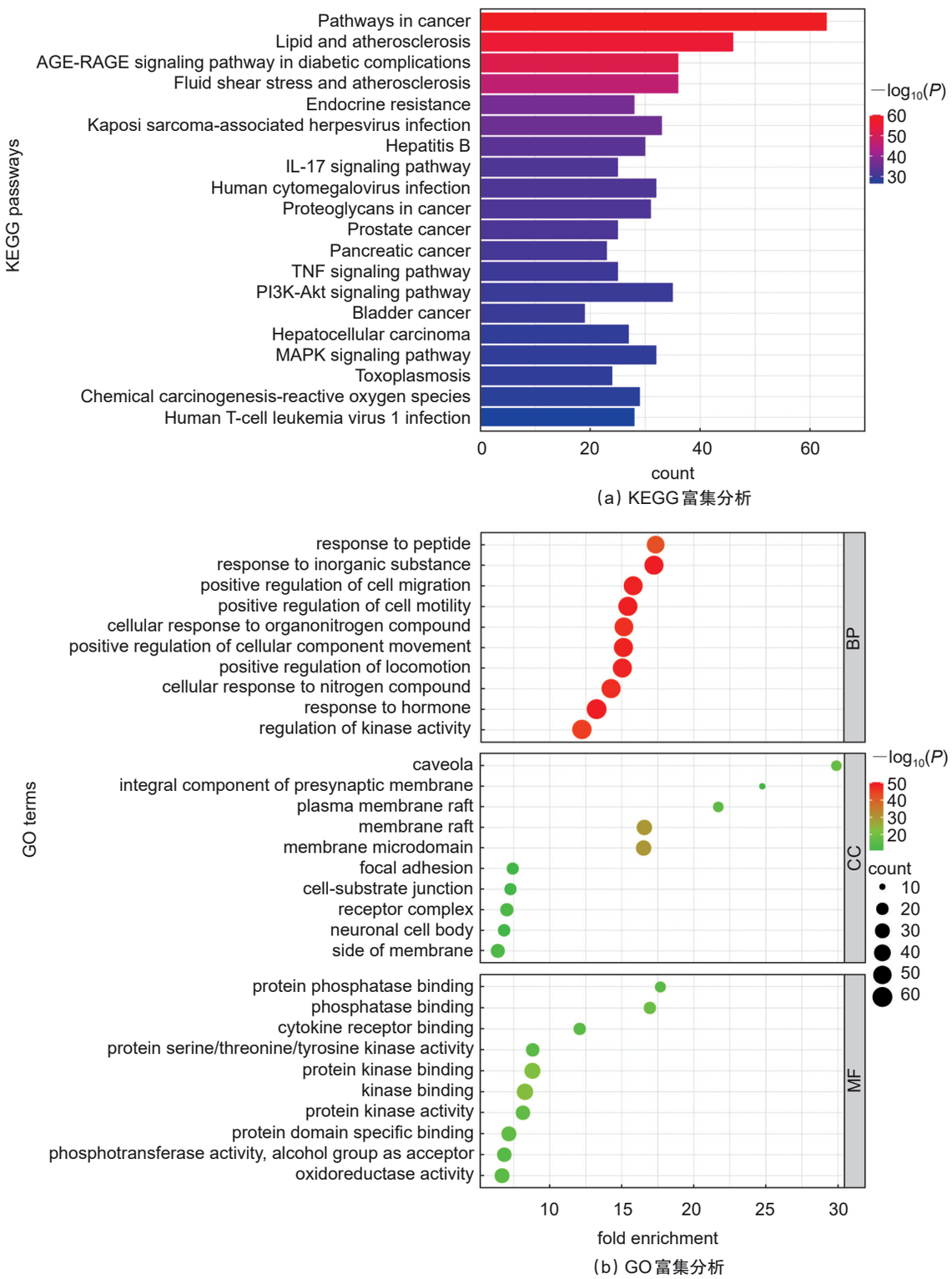


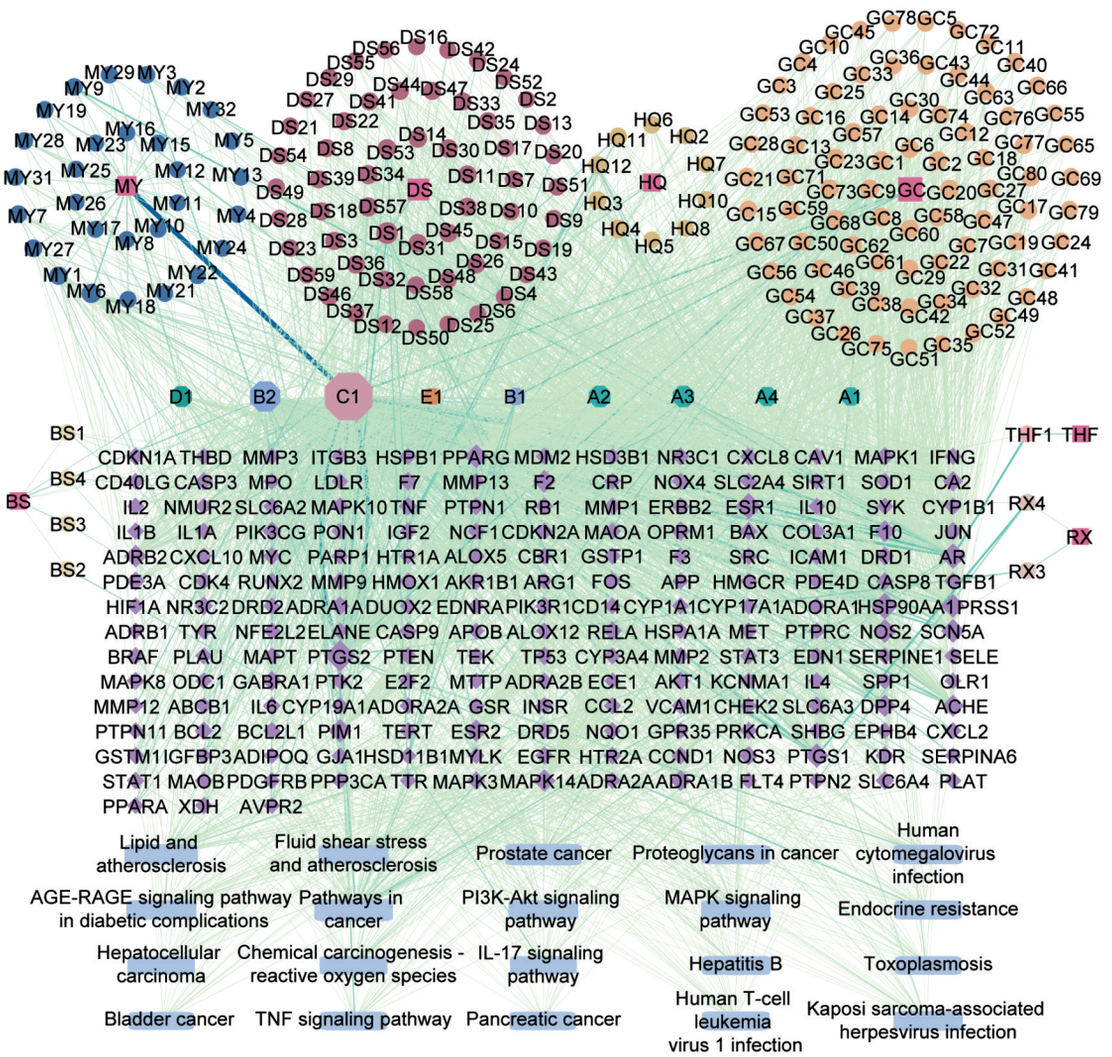
图8 KEGG通路富集分析(a)与GO功能富集分析(b)

Fig. 8 Enrichment analysis for KEGG pathway (a) and GO function (b)

酸残基LEU418等形成疏水相互作用;与PPARG氨基酸残基LEU456等形成氢键。此外,Salviolone与ESR1的氨基酸残基GLU353形成氢键;7-methoxy-2-methyl isoflavone可与MMP-2的氨基酸残基THR426形成疏水相互作用(图11)。

2.4 实验验证结果

动物实验结果表明基于压力性损伤核心病机

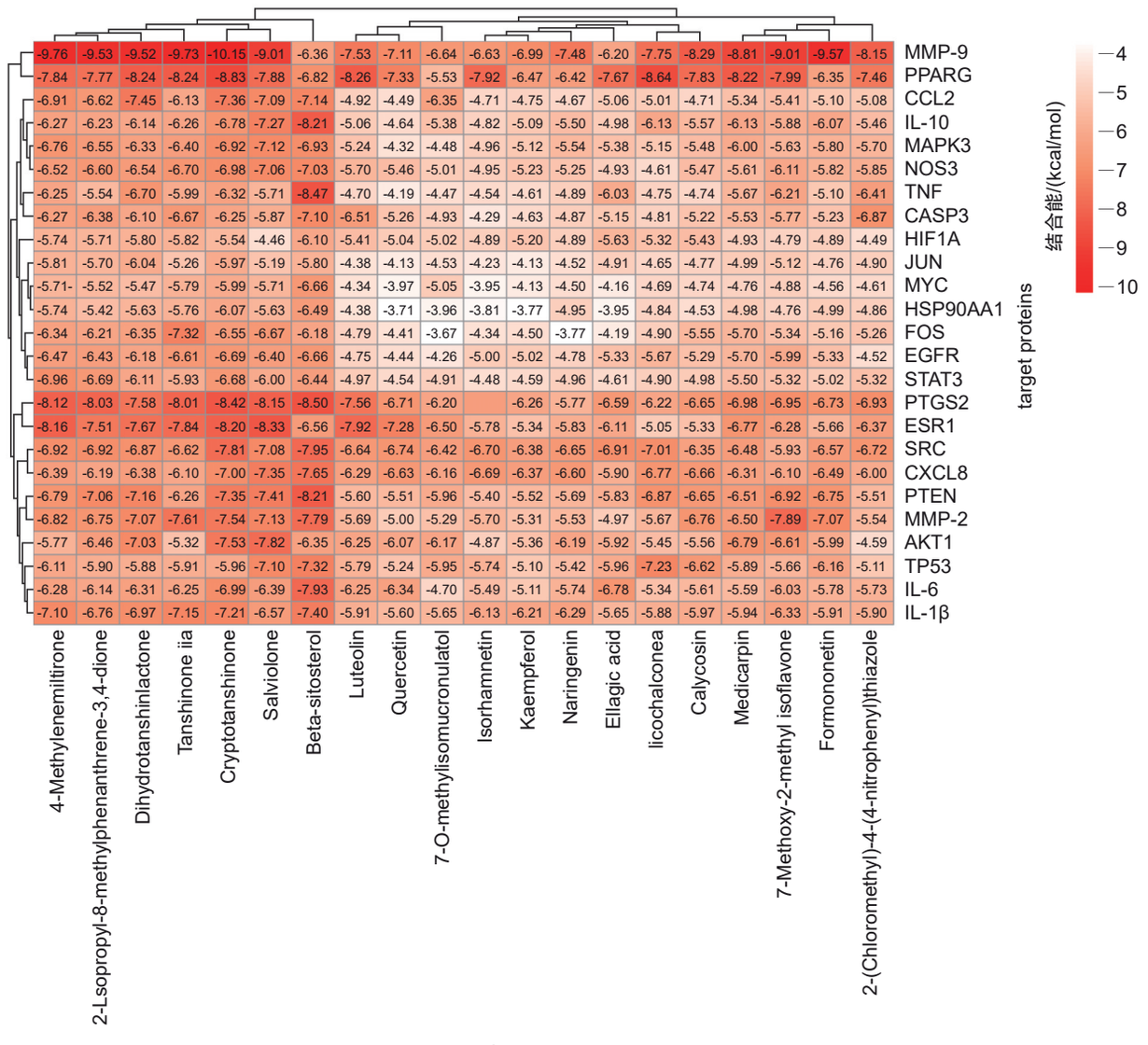


注:HQ为黄芪,DS为丹参,BS为白芍,GC为甘草,THF为天花粉,RF为乳香,MY为没药。A为黄芪、甘草共有成分,B为黄芪、甘草、白芍共有成分,C为黄芪、甘草、没药共有成分,D为白芍、没药共有成分,E为白芍、甘草共有成分。紫色表示内托生肌散治疗压力性损伤的潜在疾病靶点,蓝色为KEGG富集分析所得信号通路,粉色为内托生肌散中各味中药,其余颜色为各味中药治疗压力性损伤的潜在活性成分。

图9 药物-成分-疾病靶点-KEGG通路网络图

Fig. 9 Network diagram of "medicine-active ingredient-target-pathway"

"气血亏虚、瘀血阻络"的模型组创面愈合时间显著延长。内托生肌散及黄芪给药组与模型组相比,在创面愈合的前期即0天~4天不能促进创面愈合。随着观察时间延长,内托生肌散及黄芪给药组在6天~10天时,即炎症消退、增殖启动阶段,与模型组相比可显著促进创面愈合($^{***}P<0.001$ 或 $^{**}P<0.01$)(图12(a—b))。H&E染色结果表明内托生肌散及黄芪给药可显著抑制中性粒细胞等炎症细胞浸润,内托生肌散给药可进一步促进表皮层覆盖创面,黄芪给药则仍可见部分表皮层缺失。Masson染色结果提示内托生肌散可显著促进成纤维细胞增殖,促进胶原纤维在创面中心沉积,黄芪给药可见部分增粗的胶原纤维在创面周围沉积。Gram染色则进一步证实黄芪与内托生肌散均可抑制细菌在皮肤创面部位定植,降低因细菌感染引起的炎症反应(图12(c))。为进一步验证相关因子的表达,研究采用ELISA检测血清炎症因子IL-1β、IL-6、IL-10、TNF-α及TGF-β的表达水平;同时,采用Western blot分析皮肤组织中PTEN的蛋白表达水平。WB结果表明,内托生肌散与黄芪给药均可显著抑制($^{***}P<0.001$ 或 $^{**}P<0.01$)模型组



注:1 kcal=4.184 kJ。

图10 核心靶点与成分结合能热图

Fig. 10 Heatmap of binding affinity between core targets and compounds

干预导致的PTEN蛋白表达量升高(图12(d))。ELISA结果提示,与模型组相比,内托生肌散与黄芪均显著降低促炎因子IL-1β(***P<0.001或*P<0.05)、IL-6(**P<0.01或*P<0.05)以及TNF-α(*P<0.05)的含量。在抗炎因子IL-10(***P<0.001或*P<0.05)、生长因子TGF-β(**P<0.01)水平上,与模型组相比内托生肌散及黄芪均可增加其表达量(图12(e—i))。

3 讨论与总结

创面愈合是一个高度协调的动态过程,炎症、增殖与重塑阶段相互重叠且连续进行[17]。当正常愈合过程受到多种内外因素影响而受阻,经规律治疗1月以上未愈合或无愈合倾向时转为慢性创面[18]。中医认为气血亏虚、脾肾亏虚是本病的根本,邪毒蕴结是发病之因,气血瘀滞是发病关键环节,腐肉损肌是疾病的核心结局。在治疗上,基于“虚、邪、瘀、腐”的核心病机,中医外科形成了内治法“消、托、补”的总纲,治宜“清热利湿,化瘀通络”和“扶正化瘀,托毒生肌”,外治法则强调“祛腐生肌”与“煨脓长肉”[19]。

本研究发现,当归、黄芪、人参等补虚药使用频率高居前列,体现了中医药治疗本病以补

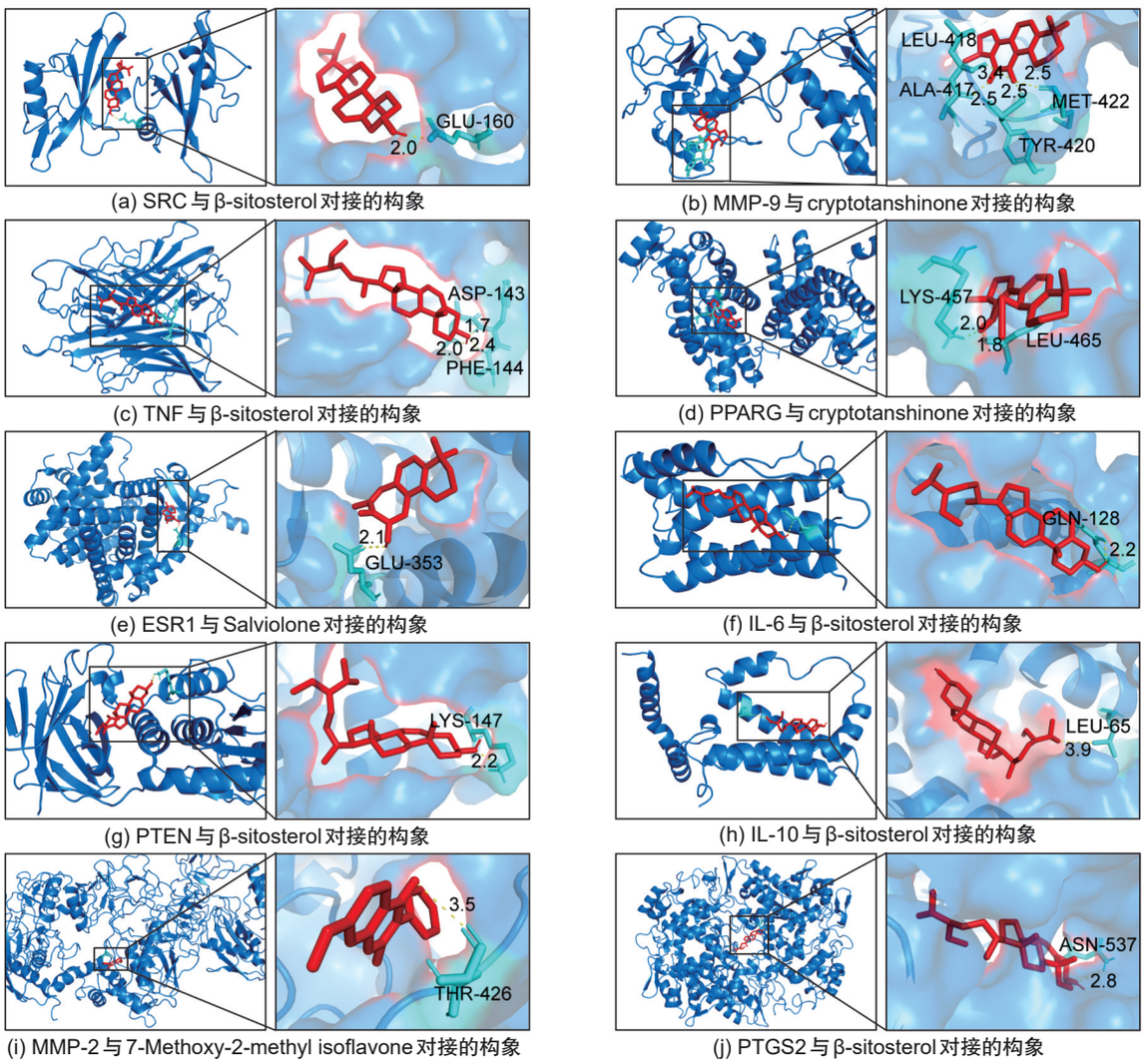
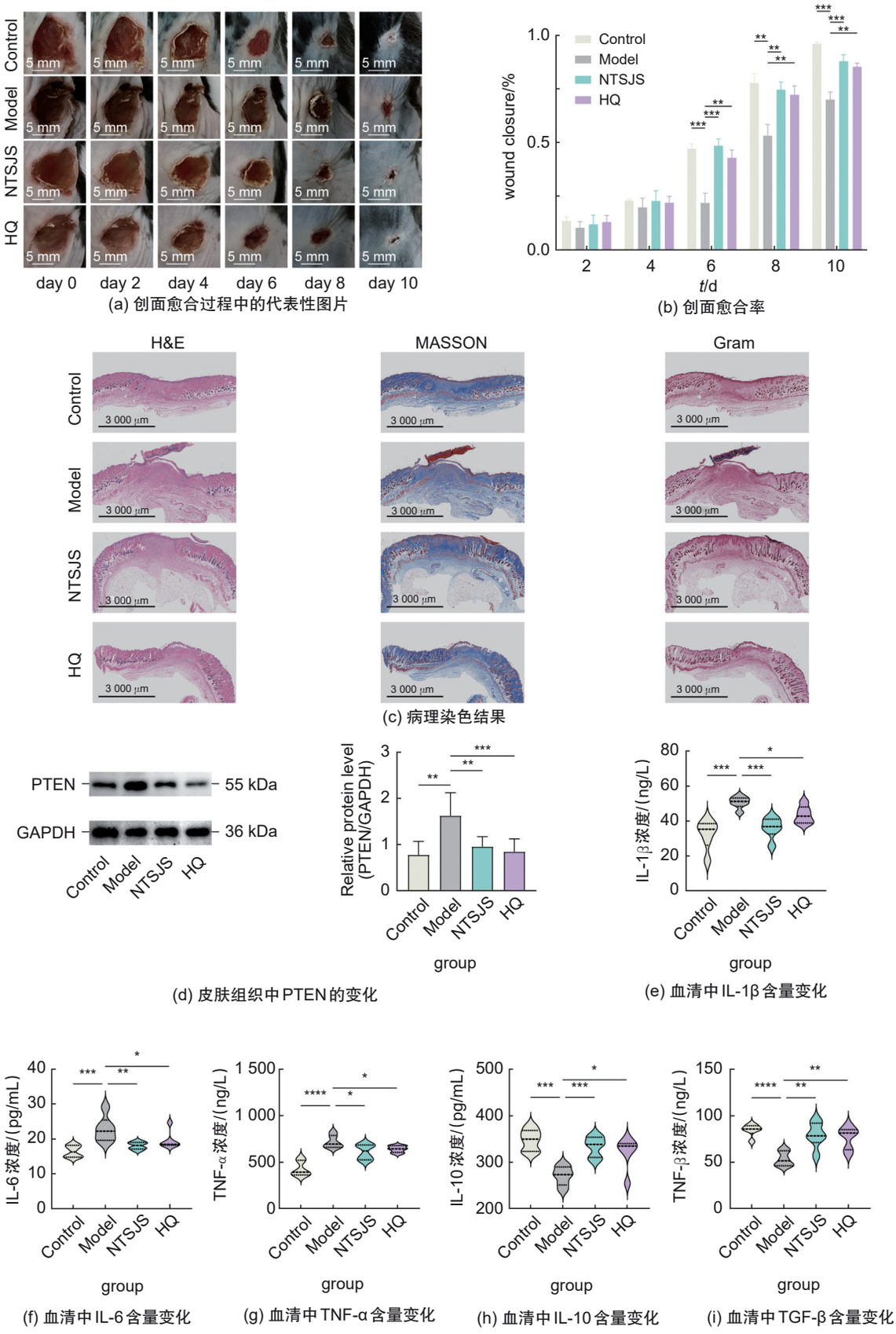


图 11 靶点与潜在活性分子的分子对接模型

Fig. 11 Molecular docking models for interactions between target proteins and active small molecules

益气血为核心的基本原则。溃后阶段正气已虚，托毒外出尤为关键，黄芪、人参等补气药能振奋元气，托毒外出，防止内陷。乳香、没药、川芎等活血化瘀药使用频繁，体现了“瘀去则新生”的治疗理念，上述诸药功在通利血脉，散瘀消肿，改善局部气血运行，为疮疡愈合创造条件。上述两类药物的高频使用，反映了创面修复的两个关键环节，一方面通过补气养血增强机体修复能力[20]，另一方面通过活血化瘀改善局部微循环[21]。此外，热盛肉腐而为脓者颇为常见，故清热药在慢性创面治疗中亦占有重要地位。而生地黄以滋阴清热之功而被频繁配伍，表明此时虽见热象，实为本虚标实，不可单纯清热，而应补虚为主，佐以清热[22]。拔毒化腐生肌药如轻粉、铅丹等使用频率较高，反映了中医外科重视局部处理的特色。四气分布方面，寒性和温性药物使用频率最高，体现了慢性创面治疗中“寒温并用”的特点与“调和阴阳”的治疗智慧。在药味选择上，以苦、辛、甘三味为主，苦能泻火燥湿，辛能行气活血，甘能补益和中，三味合用恰好针对慢性创面病机的三个关键方面。归经则主要集中在肝、肺、脾三经，因肝主藏血、肺主皮毛、脾主气血生化，这是与创面修复密切相关的脏腑功能。

基于关联规则分析、复杂网络、树状聚类与共现计数等方法的研究结果表明，中医药治疗慢性创面的组方配伍中显著体现了中医经典论述，进一步印证了中医药理论在临床应用中的科学性与系统性。在核心药对配伍中，黄芪与当归的配伍体现了“气能生血”的理论精髓[23]。



注:$^{****}P<0.0001$,$^{***}P<0.001$,$^{**}P<0.01$,$^{*}P<0.05$。

图12 黄芪及内托生肌散促进创面愈合作用的实验验证

Fig. 12 Experimental verifications of wound healing accelerated by Astragali Radix and Neituo Shengji powder

黄芪甘温,大补脾肺之气,益气生血;当归甘辛温,补血和营,活血止痛。二者相配,补气以生血,养血以载气,形成气血双补的协同效应。人参与黄芪的配伍显示“相须为用”的增强效应[24]。人参大补元气,复脉固脱;黄芪补气升阳,益卫固表,二者同用,补气之力相得益彰。甘草与黄芪配伍则体现“相使”关系,甘草增强黄芪补中益气之功,同时调和诸药,缓和药性。最后,药物间的制约平衡关系同样值得关注,如肉桂辛热,配伍甘草甘平,可缓和肉桂的燥烈之性;川芎辛散,配伍当归甘润,可防川芎耗血伤阴,这些配伍体现“制性存用”的配伍智慧[25]。

目前,数据挖掘技术已成功应用于中医药治疗不同类型创面的研究,包括肛瘘术后、痔疮、糖尿病足、下肢静脉性溃疡、烧烫伤等创面。与本研究相比,所有文献一致表明创面愈合的中医药治疗核心在于“扶正祛邪”,体现在补益气血与清热、活血的有机结合。尽管核心思想一致,但不同创面类型存在明显的病机侧重,相应产生了差异化的配伍规律。肛瘘术后[26]与痔疮[27]创面治疗突出“健脾利湿”原则,白术、茯苓等健脾渗湿药物的使用频率较高。下肢慢性溃疡[28]与糖尿病足[29]则强调“凉血活血”和“引经下行”。这类创面除了重用玄参、紫草等凉血药物外,还常加入牛膝作为引经药,引药下行。烧烫伤创面的治疗则侧重“解毒敛疮”,地榆、大黄突出清热解毒、凉血止血的功效[30]。传统重金属类拔毒化腐生肌药使用减少,代之以血竭、冰片等活血解毒药,反映现代医学清创技术进步后,治疗重点从“祛腐”向“生肌”转变,这是与中医古代医籍干预慢性创面用药规律最大的不同之处[31]。故本研究通过数据挖掘系统解析了中医药干预慢性创面的配伍规律,虽以“益气托毒、活血祛瘀兼清热”为共性核心,但也发现不同创面类型在具体药味配伍上存在显著特性。这一“共性”与“特性”并存的规律提示,寻找一个既能契合核心治则,又能精准对治某类创面特异性病机的经典名方,是深化黄芪“托毒生肌”功效研究的关键。

据此,为将数据挖掘揭示的规律转化为具体的研究载体,本研究基于聚焦君药功效、规避名贵药材、侧重临床证据的筛选原则,展开了经典名方的系统筛选[32]。其目的在于,寻找一个能完整承载“益气托毒、活血祛瘀”共性规律,且具备良好临床转化潜力的代表方剂。《医学衷中参西录》所载之“内托生肌散”因其组方精当,契合了“益气托毒为主,活血祛瘀为辅”的核心规律,同时方中未含名贵药材且有一定现代临床报道基础,故被确定为本研究的对象方剂[33]。研究表明,内托生肌散相较于纯补的“托里消毒散”和攻透的“透脓散”,配伍平衡之意更甚。本方集“补、清、通、敛”于一体,方中重用生黄芪为君药,补气之力雄厚,旨在“气旺则血生,血生则肉长”。方中配伍天花粉与白芍,天花粉清热泻火、解毒排脓之余,尤擅生津润燥;白芍养血敛阴,兼清虚热。二药合用,清解之力温和,专清虚热与伏火,而非苦寒直折,解决了“虚热”这一核心兼证。此外,内托生肌散活血通络之效显著且能防壅滞,是本方最大亮点之一。方中不仅用乳香、没药活血止痛、化腐生肌,更独创性地加入丹参。清代名医张锡纯明确指出,用丹参之意在于“开通之”,即利用其活血凉血、通络止痛之功,防止大量补益药物壅滞气机,使全方“补而不滞”,保证了气血补而能至,至而能通。上述方义分析表明,内托生肌散符合数据挖掘所揭示的“益气活血”核心规律。此外,本方使用丹参活血替代数据挖掘中的核心药物当归,是取其凉血之优;配伍白芍养血止痛,替代当归养血之效,并加强止痛功能。同时,可避当归辛温助热、滑润之性,以防余热留恋或溃久难敛。此配伍变化是将“当归”一药之功,拆解、优化为“丹参活血凉血”与“白芍养血敛阴”两个更具针对性的环节,使活血而无助热之弊,养血而增强创面愈合之功,是对核心规律的深化与具体化,展现了方剂配伍“同病异治”的精妙。将此理论优势转化为临床价值,关键在于找到与之最匹配的适应病证。压力性损伤“气血亏虚、久卧伤气”致“瘀血阻络、肌肤失养”的病理过程,正是该方剂主治病机的典型代表[34]。因此,后续网络药理学研究聚焦于该方剂干预压力性损伤的药理机制解析。

创面愈合障碍是一个涉及多因素、多环节

的复杂病理过程,核心在于皮肤愈合过程的正常时序被创面局部持续的炎症状态破坏,导致机体无法顺利进入增殖和重塑阶段[35]。局部组织缺氧与微循环障碍是愈合障碍最根本的启动因素之一,这是压力性损伤最直接、最根本的起始病因,同时也是慢性创面中作为启动后续炎症、细菌定植、生长因子功能失调、蛋白酶平衡破坏等分子和细胞事件的始动环节。持续的炎症反应与感染是微观和系统层面的核心障碍,促炎细胞因子,如TNF-α、IL-1β,持续分泌从而阻碍修复进程[36]。同时,开放性创面为细菌定植并形成生物膜提供了条件,而生物膜所维持低度持续的炎症损伤也是创面不愈的关键因素[37]。生长因子的功能异常主要表现在PDGF、TGF-β1等关键生长因子的表达量减少[38]。微观和系统层面的核心障碍还包括蛋白酶/抗蛋白酶系统失衡。慢性创面中,基质金属蛋白酶(MMPs)家族的表达和活性显著升高,而其组织抑制剂(TIMPs)的表达相对不足,导致MMP/TIMP比例严重失调。过量的MMPs可过度降解胶原、纤维连接蛋白等ECM成分及关键生长因子,破坏了细胞迁移和附着的支架,使创面无法完成有效的基质沉积[39]。压力性损伤作为慢性创面的一种,其发生机制与机械力损伤密切相关,这是本病的特殊性。如翻身等周期性压力解除后,血流恢复诱发更严重的二次损伤主要是由缺血再灌注损伤导致。此过程涉及两个方面,一方面大量活性氧(ROS)产生,攻击细胞膜、蛋白质和DNA,造成氧化应激损伤,另一方面钙离子内流激活多种酶体系,并促进中性粒细胞等炎性细胞浸润,释放大量炎性因子,形成恶性循环,出现炎症级联反应[40]。

网络药理学与良好的分子对接结合能的结果显示内托生肌散促进压力性损伤创面愈合的靶点涉及炎症反应、细胞增殖与凋亡、血管生成、细胞外基质重塑和信号转导与转录调控等分子网络,这些与炎症、增殖、凋亡和血管生成等过程相关的基因靶点基本涵盖了压力性损伤创面愈合过程的核心分子网络。首先内托生肌散干预疾病靶点最多的一类是与炎症反应密切相关的基因,包括 *TNF*、*IL-6*、*IL1B*、*PTGS2* 和 *IL-10* 等,这类基因在炎症反应的启动、维持和消退中发挥关键作用,在创面愈合的炎症期至关重要[41]。内托生肌散还对细胞增殖与凋亡相关的基因具有显著的干预作用,包括AKT1、EGFR、MYC和PTEN等,这些基因调控细胞的命运,决定了创面修复过程相关细胞如成纤维细胞、角质形成细胞的数量和质量,影响着增殖期进程[42]。除此之外,内托生肌散还可通过调节血管生成关键因子VEGFA、与其协同促进血管生成的NOS3基因,以及上游调控因子HIF1A,共同促进血管生成过程[43]。该机制通过建立新生血管网络,为增殖细胞提供氧气与营养支持,从而加速创面愈合。同时,愈合后期需要降解受损的基质并合成新的基质,这个过程需要MMP/TIMP的精细平衡。内托生肌散同样对参与胶原降解、参与组织重塑和细胞迁移的MMP-2/9具有干预作用。最后,内托生肌散还可干预上述多个生物学过程中的关键信号转导分子,包括促进细胞增殖与分化的MAPK3和SRC,参与调控细胞增殖、分化、凋亡及炎症反应的JUN,以及能快速响应生长因子刺激的FOS基因[44]。总之,这些分子共同构成一个复杂的调控网络,可能是内托生肌散干预炎症反应、细胞增殖与凋亡、血管生成及细胞外基质重塑等多重药理效应的内在机制。

在通路富集分析中尽管关注到许多以癌症命名的通路,但这并非说明方剂能治疗癌症,而是揭示了创面愈合与癌症共享许多相同的信号通路,如细胞增殖、凋亡逃避、血管生成、炎症反应[45]。本研究的关注点在于内托生肌散如何将这些在慢性创面中失调的通路恢复正常,进而促进创面愈合。癌症相关信号通路被富集是由于它们涵盖了由PI3K-Akt、MAPK驱动的失控增殖,由PI3K-Akt抑制凋亡所致凋亡逃避、VEGF等驱动的血管生成和TNF、IL-6驱动的炎症微环境等生物学过程[46]。在癌症中,上述通路被异常、持续激活,而在创面愈合中则需要适时、适度激活或抑制这些通路。内托生肌散的作用可能在于抑制炎症、激活增殖,从而促进创面愈合。在炎症相关通路中,内托生肌散可通过炎症反应的起始与放大通路TNF信号通路、连接适应性免疫与固有免疫的桥梁IL-17信号通路,抑制炎症损伤。同时,内

托生肌散还对驱动修复细胞,如成纤维细胞、角质形成细胞、内皮细胞,促进细胞增殖、迁移与血管生成的核心通路有显著作用。研究表明,PI3K-Akt信号通路是细胞增殖、代谢和血管生成的核心通路,激活该通路能强烈抑制凋亡、促进蛋白质合成、加速细胞周期进程并上调VEGF表达促进血管生成,PTEN是该通路最主要的负调控因子[47]。MAPK信号通路是细胞增殖、分化和应激反应的关键枢纽。它与PI3K-Akt通路存在许多串扰,共同协调细胞对生长因子、应激等外界刺激的响应,驱动细胞增殖和迁移。总之,网络药理学结果从系统生物学角度证实,内托生肌散的作用机制涵盖了压力性损伤从炎症消退、增殖启动到组织重塑的多个关键环节,其"多成分-多靶点-多通路"的作用特点与中医整体治疗的思路高度吻合,为后续深入开展药效学及分子机制研究提供了清晰的理论依据和明确的方向指引。动物实验验证结果进一步表明,内托生肌散能够抑制PTEN蛋白表达,降低炎症水平,促进抗炎因子释放,并增加生长因子的表达,同时具有良好的抑菌作用,从而在创面愈合过程中的炎症消退与细胞增殖阶段发挥关键作用。其中,君药黄芪在上述作用靶点中起着核心调控作用,与内托生肌散全方相比,单独应用黄芪同样表现出促进创面愈合的药效,这进一步印证了黄芪具有明确的"托毒生肌"功效。

综上所述,内托生肌散以黄芪为君药发挥"托毒生肌"功效,配伍乳香、没药、白芍、天花粉、丹参、甘草的组方深刻体现了中医药干预慢性创面一般规律,是针对"气血亏虚、虚热瘀结"病机的典范组方。内托生肌散去黄芪后诸药清热活血、化瘀解毒,为揭示黄芪发挥"托毒生肌"药效提供合理的中医方剂理论支撑。同时,以气血亏虚、瘀血阻络为核心病机的压力性损伤相较于其他类型的慢性创面更适宜作为疾病模型评价黄芪"托毒生肌"功效,为揭示黄芪相关药效提供关键的中医病机理论支撑。进一步网络药理学与实验验证表明,在创面愈合的炎症期向增殖期转变过程中,内托生肌散针对诸多炎症因子、细胞增殖靶点具有良好作用,可推动创面由炎症停滞状态向主动修复转变,黄芪在其中发挥促创面愈合的核心作用。未来,我们将通过构建不同证候的压力性损伤动物模型,采用方证相应、以方测证、药效反证等手段验证黄芪在压力性损伤证候模型中发挥"托毒生肌"的关键药效。同时,将进一步深入探索PTGS2如何与PTEN相互协同作用,从而解析推动创面愈合由炎症消退向增殖阶段转化的具体分子通路。这些研究有望为黄芪基于"托毒生肌"药效治疗压力性损伤提供更坚实的理论支持与实验依据。

参考文献:

[1] 顾志荣, 葛斌, 许爱霞, 等. 基于本草考证的黄芪功效主治及用药禁忌挖掘[J]. 中成药, 2018, **40**(11): 2524-2530. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2018.11.031.
Gu Z R, Ge B, Xu A X, *et al*. Based on Textual Research of Materia *Medica*, *Radix* Astragali's Efficacy Indications and Drug Taboos Mining[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2018, **40**(11): 2524-2530. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-1528.2018.11.031.

[2] 吴圣贤, 杜雅薇, 马莲, 等. 慢性溃疡气虚毒滞证诊断标准[J]. 中医杂志, 2021, **62**(19): 1746-1748. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.19.018.
Wu S X, Du Y W, Ma L, *et al*. Diagnostic Criteria of Chronic Ulcer with Qi Deficiency and Toxin Constraint Pattern[J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, **62**(19): 1746-1748. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.19.018.

[3] Miron A, Giurcaneanu C, Mihai M M, *et al*. Antimicrobial Biomaterials for Chronic Wound Care[J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(6): 1606. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061606.

[4] 于洋洋, 高原, 贺金玲, 等. 黄芪促进慢性难愈性创面愈合的研究进展[J]. 中国药房, 2025, **36**(19): 2473-2478. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.19.20.
Yu Y Y, Gao Y, He J L, *et al*. Research Progress on Astragali *Radix* for Promoting Healing of Chronic Refractory Wound[J]. *China Pharm*, 2025, **36**(19): 2473-2478. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.19.20.

[5] 陶雨凡, 董凡, 兀琦, 等.《中国药典》2020年版含黄芪成方制剂分析及其现代研究进展[J]. 中国现代中药, 2023, **25**(1): 202-209. DOI: 10.13313/j. issn. 1673-4890.20220213001.
Tao Y F, Dong F, Wu Q, *et al*. Analysis and Modern Research Progress of Formulas Containing Astragali *Radix* in Chinese Pharmacopoeia (2020 Edition)[J]. *Mod Chin Med*, 2023, **25**(1): 202-209. DOI: 10.13313/j. issn. 1673-4890.20220213001.

[6] 黄庆, 梁玉琼, 吴霜, 等. 2020年版《中华人民共和国药典》一部收载含黄芪成方制剂分析[J]. 辽宁中医杂志, 2023, **50**(8): 183-187. DOI: 10.13192/j. issn. 1000-1719.2023.08.050.
Huang Q, Liang Y Q, Wu S, *et al*. Analysis of Set Prescription Preparations Containing Huangqi (Astragali *Radix*) in 2020 Edition of Chinese Pharmacopoeia (Part One)[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2023, **50**(8): 183-187. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.08.050.

[7] 曹佳蕾, 梁绿圆, 刘宜杭, 等. 基于"病-药-量"探索黄芪古代用药规律[J]. 中国中药杂志, 2025, **50**(3): 798-811. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20241114.501.
Cao J L, Liang L, Liu Y H, *et al*. Medication Rules of Astragali *Radix* in Ancient Chinese Medical Books Based on "Disease-medicine-dose" Pattern[J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, **50**(3): 798-811. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20241114.501.

[8] 许文倩, 秦雪梅, 刘月涛. 基于网络药理学的黄芪建中汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究[J]. 中草药, 2018, **49**(15): 3550-3561. DOI: 10.7501/j. issn. 0253-2670.2018.15.012.
Xu W Q, Qin X M, Liu Y T. Mechanism of Huangqi Jianzhong Decoction in Treating Chronic Atrophic Gastritis Based on Network Pharmacology[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2018, **49**(15): 3550-3561. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.15.012.

[9] 杨柳, 张王宁, 刘月涛, 等. 基于网络药理学的黄芪治疗肾病综合征的机制研究[J]. 中草药, 2019, **50**(8): 1828-1837.
Yang L, Zhang W N, Liu Y T, *et al*. Mechanistic Analysis of Astragali *Radix* in Treatment of Nephrotic Syndrome Using Network Pharmacology[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, **50**(8): 1828-1837.

[10] 黄浪浪, 徐驷, 刘言薇, 等. 基于网络药理学和分子对接技术的玉屏风散防治新型冠状病毒肺炎活性化合物研究[J]. 中药药理与临床, 2020, **36**(2): 116-121. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20200407.005.
Huang L L, Xu R, Liu Y W, *et al*. Study on Active Compounds of Yupingfeng San for Preventing and Treating COVID-19 Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2020, **36**(2): 116-121. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20200407.005.

[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.
Peng H R. Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions: Volume 1[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.

[12] 崔伊凡, 韩春兰, 汪姝汀, 等. 基于数据挖掘的中药外用治疗痤疮处方用药规律分析[J]. 山西大学学报(自然科学版), 2021, **44**(1): 151-160. DOI: 10.13451/j.sxu.ns.21019118.
Cui Y F, Han C L, Wang S T, *et al*. Analysis on Medication Regularity of Traditional Chinese Medicine Herbs in the External Treatment Prescription of Acne by Data Mining[J]. *J Shanxi Univ Nat Sci Ed*, 2021, **44**(1): 151-160. DOI: 10.13451/j.sxu.ns.21019118.

[13] 高耀, 牛永强, 马小娟, 等. 柴胡桂枝汤抗抑郁的网络药理与孟德尔随机化研究[J]. 山西大学学报(自然科学版), 2025, **48**(2): 289-301. DOI: 10.13451/j.sxu.ns.2024177.
Gao Y, Niu Y Q, Ma X J, *et al*. Network Pharmacology and Mendelian Randomization Study on the Antidepressant Effects of Chaihu Guizhi Decoction[J]. *J Shanxi Univ Nat Sci Ed*, 2025, **48**(2): 289-301. DOI: 10.13451/j.sxu.ns.2024177.

[14] 苗明三, 项丽玲, 曹利华. 皮肤衰老动物模型制备规范(草案)[J]. 中华中医药杂志, 2018, **33**(2): 606-609.
Miao M S, Xiang L L, Cao L H. Standard (Draft) for Preparation of Skin Aging Animal Model[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, **33**(2): 606-609.

[15] 姜晓西, 王凤, 张会永, 等. 气虚血瘀证动物模型研究现状[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, **23**(11): 68-74. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2021.11.014.
Jiang X X, Wang F, Zhang H Y, *et al*. Research Status of Animal Models of Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome[J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2021, **23**(11): 68-74. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2021.11.014.

[16] Stadler I, Zhang R Y, Oskoui P, *et al*. Development of a Simple, Noninvasive, Clinically Relevant Model of Pressure Ulcers in the Mouse[J]. *J Investig Surg*, 2004, **17**(4): 221-227. DOI: 10.1080/08941930490472046.

[17] Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of Acute Wound Healing[J]. *Clin Dermatol*, 2007, **25**(1): 9-18. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.007.

[18] Olsson M, Järbrink K, Divakar U, *et al*. The Humanistic and Economic Burden of Chronic Wounds: A Systematic Review[J]. *Wound Repair Regen*, 2019, **27**(1): 114-125. DOI: 10.1111/wrr.12683.

[19] 康旭, 李红毅. 中医皮肤外科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022.
Kang X, Li H Y. Traditional Chinese medicine dermatology [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2022.

[20] 吴佳丽. 益气养血汤联合生肌愈疡膏治疗褥疮(气血两虚证)临床疗效观察[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
Wu J L. Observation on the Clinical Effect of Yiqi Yangxue Decoction Combined with Yuyang Ointment

in the Treatment of Pressure Ulcers (Qi and Blood Deficiency Type)[D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2022.

[21] 高冲, 刘璐, 胡爱菊, 等. 活血化瘀中药的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2013, **36**(1): 64−68.
Gao C, Liu L, Hu A J, *et al*. Research Progress in Pharmacological Study on Chinese Materia *Medica* with Function of Activating Blood and Resolving Stasis[J]. *Drug Eval Res*, 2013, **36**(1): 64−68.

[22] 张坤. 复方黄柏液对大鼠感染性创面表皮干细胞表达的影响及干预机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
Zhang K. Effect of Compound Huangbai Liquid on the Expression of Epidermal Stem Cells in Infected Wounds of Rats and Its Intervention Mechanism[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2014.

[23] 刘珊, 王文越, 王永春, 等. 黄芪-当归药对益气活血作用的药效物质基础[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, **29**(9): 28−36. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230412.
Liu S, Wang W Y, Wang Y C, *et al*. Pharmacodynamic Material Basis of Astragali *Radix* and Angelicae Sinensis *Radix* Drug Pair in Supplementing Qi and Activating Blood Circulation[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2023, **29**(9): 28−36. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230412.

[24] 花袁. 李东垣对张仲景黄芪应用经验的继承与发展[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2025.
Hua Y. Li Dongyuan's Inheritance and Development of Zhang Zhongjing's Experience in Using Astragali Radix [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2025.

[25] 聂晶. 寒热药相伍的意义探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, **21**(5): 494. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2015.05.003.
Nie J. Analysis on the Significance of the Combination of Cold and Heat Drugs[J]. *J Basic Chin Med*, 2015, **21**(5): 494. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2015.05.003.

[26] 卢思奕. 基于数据挖掘研究肛瘘术后中医内治法用药规律[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2024.
Lu S Y. Based on Data Mining, this Paper Studies the Medication Law of Internal Treatment of Traditional Chinese Medicine after Anal Fistula Operation[D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2024.

[27] 王博龙, 吴春兴, 白庆云, 等. 中药内服治疗痔疮的规律分析及可能机制探讨[J]. 中草药, 2022, **53**(2): 519−528. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.02.022.
Wang B L, Wu C X, Bai Q Y, *et al*. Analysis of Regularity and Possible Mechanism of Oral Traditional Chinese Medicine in Treatment of Hemorrhoids[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, **53**(2): 519−528. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.02.022.

[28] 商安康, 林伟刚, 于成, 等. 基于数据挖掘的臁疮内服中药用药规律研究[J]. 中医临床研究, 2021, **13**(16): 66−69.
Shang A K, Lin W G, Yu C, *et al*. A Study on the Law of TCM Medicine in the Treatment of Ecthyma Based on Data Mining[J]. *Clin J Chin Med*, 2021, **13**(16): 66−69.

[29] 毛永馨, 周莉, 秦菲, 等. 基于数据挖掘、网络药理学、分子模拟和实验验证探究中药治疗糖尿病足溃疡用药规律及作用机制[J]. 中草药, 2024, **55**(16): 5559−5572.
Mao Y X, Zhou L, Qin F, *et al*. Exploring Medication Rule and Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Diabetic Foot Ulcers Based on Data Mining, Network Pharmacology, Molecular Simulation and Experimental Validation[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, **55**(16): 5559−5572.

[30] 马红娥, 杨国栋, 武天佑, 等. 基于中国专利数据库探讨外用中药复方治疗烧烫伤创面的用药规律和可能的作用机制[J]. 伤害医学(电子版), 2024, **13**(1): 28−37. DOI: 10.3868/j.issn.2095-1566.2024.01.005.
Ma H E, Yang G D, Wu T Y, *et al*. Evaluation of the Therapeutic Principles and Potential Mechanisms of Action of Topical Chinese Medicine Formulations for the Treatment of Burns and Scald Wounds[J]. *Inj Med Electron Ed*, 2024, **13**(1): 28−37. DOI: 10.3868/j.issn.2095-1566.2024.01.005.

[31] 朱思洵, 黄子慧, 钱佳燕, 等. 基于数据挖掘探析2004—2019年祛腐生肌法治疗慢性难愈性创面的用药规律[J]. 中国现代应用药学, 2021, **38**(2): 218−224. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.02.016.
Zhu S X, Huang Z H, Qian J Y, *et al*. Clinical Medication Regularity in Treatment of Chronic Refractory Wound with Removing Slough and Promoting Growth of Tissue Regeneration 2004—2019: A Data Mining Study[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2021, **38**(2): 218−224. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.02.016.

[32] 秦雪梅, 李爱平, 刘月涛, 等. 多效中药定向药效成分研究策略[J]. 中草药, 2017, **48**(5): 847−852. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.05.001.
Qin X M, Li A P, Liu Y T, *et al*. Research Strategies on Orientated Effective Components of Multi-effect Chinese Materia *Medica*[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2017, **48**(5): 847−852. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.05.001.

[33] 张锡纯. 重订医学衷中参西录(上册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
Zhang X C. Re-editing the Record of Chinese Medicine

and Western Medicine: Volume I[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006.

[34] 姜德友, 蒋钱福, 李文昊, 等. 褥疮源流考[J]. 辽宁中医杂志, 2023, **50**(3): 46−49. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.03.013.
Jiang D Y, Jiang Q F, Li W H, *et al*. Investigation on Origin and Development of Bedsore[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2023, **50**(3): 46−49. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.03.013.

[35] Gushiken L F S, Beserra F P, Bastos J K, *et al*. Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies[J]. *Life*, 2021, **11**(7): 665. DOI: 10.3390/life11070665.

[36] Zhou J, Sun Z K, Wang X R, *et al*. Low-temperature Cold Plasma Promotes Wound Healing by Inhibiting Skin Inflammation and Improving Skin Microbiome[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2025, **13**: 1511259. DOI: 10.3389/fbioe.2025.1511259.

[37] Burnet M, Metcalf D G, Milo S, *et al*. A Host-directed Approach to the Detection of Infection in Hard-to-heal Wounds[J]. *Diagnostics*, 2022, **12**(10): 2408. DOI: 10.3390/diagnostics12102408.

[38] Gould L, Abadir P, Brem H, *et al*. Chronic Wound Repair and Healing in Older Adults: Current Status and Future Research[J]. *Wound Repair Regen*, 2015, **23**(1): 1−13. DOI: 10.1111/wrr.12245.

[39] Muller M, Trocme C, Lardy B, *et al*. Matrix Metalloproteinases and Diabetic Foot Ulcers: The Ratio of MMP-1 to TIMP-1 Is a Predictor of Wound Healing[J]. *Diabet Med*, 2008, **25**(4): 419−426. DOI: 10.1111/j. 1464-5491.2008.02414.x.

[40] Monika P, Chandraprabha M N, Rangarajan A, *et al*. Challenges in Healing Wound: Role of Complementary and Alternative Medicine[J]. *Front Nutr*, 2022, **8**: 791899. DOI: 10.3389/fnut.2021.791899.

[41] Richards S M, Gubser Keller C, Kreutzer R, *et al*. Molecular Characterization of Chronic Cutaneous Wounds Reveals Subregion- and Wound Type-specific Differential Gene Expression[J]. *Int Wound J*, 2024, **21**(4): e14447. DOI: 10.1111/iwj.14447.

[42] Kempuraj D, Mohan R R. Autophagy in Extracellular Matrix and Wound Healing Modulation in the *Cornea* [J]. *Biomedicines*, 2022, **10**(2): 339. DOI: 10.3390/biomedicines10020339.

[43] Browne M L, Carter T C, Kay D M, *et al*. Evaluation of Genes Involved in Limb Development, Angiogenesis, and Coagulation as Risk Factors for Congenital Limb Deficiencies[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, **158**A(10): 2463−2472. DOI: 10.1002/ajmg.a.35565.

[44] Shaulian E, Karin M. AP-1 as a Regulator of Cell Life and Death[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, **4**(5): E131−E136. DOI: 10.1038/ncb0502-e131.

[45] Katkat E, Demirci Y, Heger G, *et al*. Canonical Wnt and TGF-B/BMP Signaling Enhance Melanocyte Regeneration but Suppress Invasiveness, Migration, and Proliferation of Melanoma Cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, **11**: 1297910. DOI: 10.3389/fcell.2023.1297910.

[46] Xu M D, Liu S L, Feng Y Z, *et al*. Genomic Characteristics of Pancreatic Squamous Cell Carcinoma, an Investigation by Using High Throughput Sequencing after In-solution Hybrid Capture[J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(9): 14620−14635. DOI: 10.18632/oncotarget.14678.

[47] Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR Interactive Pathway[J]. *Mol BioSyst*, 2015, **11**(7): 1946−1954. DOI: 10.1039/c5mb00101c.