

“灵芝益健”中药免疫保健品的 AI 智能研发与功能评价研究

石建鑫 朱世成 丁优友 谢坤雨 雷田震 朱文静*

陕西服装工程学院 陕西 咸阳 712046

摘要: 传统中药保健食品存在有效组分不明确、作用机理模糊、开发周期长等痛点,人工智能技术可针对性解决上述问题。本文以“灵芝益健”免疫保健食品为研究对象,阐述 AI 在中药有效成分挖掘、复方配伍设计、生产工艺调控及产品质量控制中的应用特点,搭建集活性成分快速检测、功效与机制分析、生产在线控制、质量评估于一体的智能研发平台,并从体外细胞、体内动物模型、临床人体三个维度开展免疫调节效果评价。研究证实, AI 技术可显著提升中药保健品研发效率与精准度,为中药现代化与国际化提供核心技术支撑。

关键词: 人工智能; 中药保健品; 灵芝多糖; 智能研发

引言:

灵芝是传统名贵中药材,具有扶正固本、增强免疫的明确功效,将其开发为现代免疫保健品有广阔的市场空间。但是灵芝化学成分复杂,其中多糖、三萜类等活性成分种类繁多,结构多样,在传统的研发过程中依赖于经验试错,存在筛选效率低下、配方优化困难、工艺参数粗放、质控手段滞后等问题。随着人工智能在新药开发、制剂创新、生产工艺等方面应用的发展,为中药保健品开发方式带来新的机遇。“灵芝益健”免疫保健食品项目拟基于 AI 技术对产品全生命周期进行深度挖掘,实现智能开发及合理的功效评估方法建立。拟作为中药保健品现代化研发的典范。

1 AI 技术在中药保健品研发中的核心技术优势

1.1 提升研发效率,缩短研发周期

中药新药研发涵盖文献查阅、药材提取、活性筛选、处方优化、制剂工艺、稳定性实验等全流程,传统模式耗时数年。AI 通过深度学习海量文献、专利及临床资料构建知识库,快速锁定活性化合物与作用位点;虚拟筛选可在数周内完成数百万化合物的靶标作用模拟,替代传统数年筛选工作;在配方优选中, AI 可预判组方药效反应,降低试验失败率;工艺优化阶段, AI 能精准确定萃取温度、时间、溶媒比例等参数,大幅压缩工艺研究周期。

1.2 提高研发精准度,降低研发试错成本

传统中药研发采用“大海捞针”式筛选,耗时耗力且成本高昂。AI 通过机器学习建立中药成分、靶点、功效的对应关系,结合分子对接、分子动力学模拟等技术,精准预测活性成分与 TLRs 受体、NF- κ B、MAPK 信号通路关键因子的结合模式,筛选高活性候选成分。复方开发中, AI 基于网络药理学优化多组分配伍,避免成分拮抗或毒性反应,从机制层面提升研发精准度。

1.3 实现多维度数据整合,挖掘潜在研发价值

中药研发涉及化学组成、药效、毒理、工艺等多维度数据,传统分析难以挖掘内在规律。AI 可整合基因组学、蛋白质组学、代谢组学、文献、临床经验、工艺参数等海量异构数据,通过知识图谱与关联规则挖掘,构建“成分-靶点-通路-功效”关联体系,揭示中药多成分、多靶点、多途径的作用特点,挖掘潜在研发价值。

2 “灵芝益健”中药免疫保健品的 AI 智能研发体系构建与实施

2.1 基于 AI 的灵芝有效成分筛选与鉴定

对于“灵芝益健”,首先要对灵芝中具有功效的有效成分进行筛选,在此基础上,本文拟搭建 AI 的有效成分筛选模型,包括下面两个方面的工作:第一,收集灵芝中含有明确研究证据的化合物,比如灵芝多糖(β -葡聚糖、 α -葡聚糖)、灵芝三萜类(灵芝酸、灵芝醇、赤芝酮),核苷、甾醇等,以及其对应的结构特征及相应的功能及作用机制的相关研究资料,利用 NLP 技术爬取相关论文数据。建立知识体系表。

利用分子描述符结合 ML 方法对灵芝多糖进行 QSAR

模型研究。选取灵芝多糖的相对分子质量、单糖成分、糖链构型、支化指数等作为自变量，以灵芝多糖对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬百分率及T淋巴细胞转化率作为因变量，应用随机森林 (RegressionForest) 和 SVM 法构建 QSAR 预测模型，预测灵芝多糖免疫增强作用大小。QSAR 预测模型通过 5 折交叉检验后，预测正确率超过 85%，得到 3 个具有较高活性的灵芝多糖候选物。

针对三萜类组分运用分子对接方法模拟预测其对免疫相关靶标的作用。选取 TLR4、NF- κ Bp65、COX-2 等免疫相关蛋白为受体，构建受体结构模型，将灵芝中三萜类 120 多种化合物进行虚拟配体筛选，分析结合自由能以及作用模式，同时结合 MD 模拟结果评估配体和受体之间稳定的程度。筛选得到 10 个与靶点有较强亲和性、稳定作用的三萜类候选药物。

进一步采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 对灵芝提取物进行全成分分析并结合 AI 辅助质谱数据分析技术，对未知成分进行快速鉴定；运用深度学习网络对质谱图进行特征提取及分类，匹配数据库中的已知化合物，对于未知成分预测分子式和结构类型。本套方案能够在几小时内得出常规手段需要数周的时间才能得到的结果，从而可以为其进一步优化配比提供一定的原料依据。

2.2 AI 辅助“灵芝益健”配方优化

“灵芝益健”的组方设计是关键，在遵循中医药学的同时也要考虑中药药理作用。“君臣佐使”算法的开发目标就是按照君臣佐使的原则对“灵芝益健”的成分进行筛选：“灵芝益健”中主要发挥提高免疫力作用的是灵芝中的多糖及三萜化合物，故将其定为君药；辅助发挥滋补气血、培元固本作用的主要成分有黄芪多糖以及枸杞多糖，因此将二者定为臣药；辅助君、臣药发挥协调整体药性并起到减毒增效的作用的药物主要有甘草酸，所以将该成分作为佐使药使用；以 VC、锌制剂等为使药，促进有效成分的吸收利用。

采用网络药理学手段搭建“成分-靶点-通路-功效”网络体系。从数据库中查找并提取出组方内各成分的已知靶点及作用通路，并用人工智能技术找出其中的关键基因 (hubgenes) 和关键模块 (modules)，推测组方的整体作用机理。结果发现方中以活化 TLR/NF- κ B 途径发挥增强先天免疫作用为主导，同时通过 Th1/Th2 失衡来达到增强适应性免疫的作用，并符合中医“扶正固本”的理念^[1]。

2.3 AI 驱动的“灵芝益健”生产工艺参数优化与智能化调控

生产过程对“灵芝益健”的有效成分及生物利用率有直接关系，因此本文采用 AI 方法进行工艺参数优化控制。“灵芝益健”提取过程中以多糖得率、三萜含量作为指标，基于 Box-Behnken 设计对提取温度、时间、料液比、乙醇浓度进行分析。采用响应面法构建二次多项式回归模型，并利用粒子群算法进行寻优，得到最优提取工艺为：温度 85℃，时间 2.5h，料液比 1:20，乙醇浓度 70%，此条件下多糖得率可达 12.3%，三萜含量可达到 4.8%，明显高于以往的经验性参数。

构建机器学习工艺-质控关联性模型。获取历史批记录中的原辅料批次、工艺过程操作参数、环境参数以及中间产品、终产品质量控制数据，利用随机森林 (RF) 和梯度提升决策树 (GBDT) 构建 MIMO 模型，根据原辅料性质、工艺参数对最终产品的多项指标如多糖、三萜类成分、微生物进行预测，预测精度达到 9 成以上。通过对模型进行逆推计算，可以对某一物料批次制定合适的加工参数，“量体裁衣”，做到“一件一方案”。

智能控制。采用在线传感器获取关键工艺点上温度、压力、pH、流量等数据，在边缘进行分析处理并建立数字孪生工厂。利用强化学习方法对工艺参数进行实时调节控制，及时根据原料波动及设备变化情况调整工艺参数确保产品质量稳定性。设置异常报警功能，在超出设定值时自动报警，并启动纠偏措施，由“经验控制”变为“智能控制”。

3 “灵芝益健”中药免疫保健品的功能评价体系构建与实证研究

3.1 “灵芝益健”免疫功能评价指标体系构建

科学的功效评价体系为“灵芝益健”功效提供基本证据，本文建立了包括细胞层面上的巨噬细胞 RAW264.7 细胞、T 淋巴细胞 Jurkat 细胞、B 淋巴细胞 Raji 细胞、动物层面上的小鼠、人体层面上的人体的立体化评价指标体系：细胞层面上选择巨噬细胞 RAW264.7 细胞、T 淋巴细胞 Jurkat 细胞、B 淋巴细胞 Raji 细胞等免疫细胞系，建立细胞增殖、吞噬功能、细胞因子分泌 (IL-2、IL-6、TNF- α 、IFN- γ)、细胞表面标志物 (CD4、CD8、CD69) 表达等指标，检测产品对于免疫细胞激活、增殖及分化的作用效果^[2]。

3.2 基于 AI 的免疫功能评价实验设计与数据智能化分析

人工智能辅助完成“灵芝益健”功能评价试验设计及数据分析。“灵芝益健”功能评价试验设计采用人工智能方法进行最优样本含量及分组的设计，

根据预试验结果,利用 power analysis 和 Bayesian Optimization 在满足统计学效力的前提下对样本含量进行了最小化研究。减少研究成本。使用自适应设计,可以根据中期分析的结果进行剂量组的调整,增加研究的效率。

数据采集:利用自动化实验仪器和物联网技术,完成细胞计数、流式细胞术、ELISA 检测等数据的自动采集和上传,减少人工录入误差;建立实验室信息系统(LIMS),将各平台、各批次实验数据整合在一起,确保数据完整性及可追溯性。

数据分析:利用机器学习算法挖掘数据深层规律,对于高维组学数据(转录组、蛋白质组、代谢组),应用主成分分析(PCA)、t-SNE 降维与聚类分析发现差异表达基因以及重要代谢途径;用随机森林、SVM 建立分类及预测模型来区分不同干预组的免疫应答。利用网络分析建立免疫调控网络,并找出关键节点及模块,探究“灵芝益健”的作用机制。

在结果解读过程中,采用知识图谱及文献挖掘手段,结合研究结果与现有知识进行关联,帮助进行机理解读;应用因果推理方法(例如:贝叶斯网络、结构方程),由相关到因果,揭示作用效果间的因果关系路径。

3.3 “灵芝益健”体外免疫功能实证研究

体外实验是对“灵芝益健”免疫功能进行初步

的验证。本文采用 MTT 法及 CCK-8 检测“灵芝益健”对免疫细胞增殖的影响。“灵芝益健”提取物能在 6.25 ~ 100 μ g/mL 浓度下明显刺激 RAW264.7 巨噬细胞、Jurkat 细胞以及 RajiB 细胞生长,呈浓度相关作用。最佳促增殖浓度范围是 25 ~ 50 μ g/mL,增殖率较对照组增加 35% ~ 68%。

运用中性红吞噬实验及荧光微球吞噬试验检测巨噬细胞的吞噬活性,“灵芝益健”处理后 RAW264.7 对中性红和荧光微球的吞噬率分别提高 42% 和 55%,吞噬指数明显增加,说明产品具有促进巨噬细胞吞噬杀菌的作用^[3]。

应用 Griess 法及 ELISA 法测定细胞因子分泌。“灵芝益健”能明显促进 RAW264.7 细胞分泌 NO、IL-6、TNF- α ,促进 Jurkat 细胞分泌 IL-2、IFN- γ ,且作用强度优于单一灵芝多糖或者三萜组分,说明了配伍后产生协同增效的作用。Westernblot 检测显示该品能明显升高 iNOS、COX-2 蛋白水平,并促进 NF- κ B p65 核易位,表明其可能通过 TLR4/NF- κ B 途径来介导机体免疫功能。

采用流式细胞仪分析细胞表面标记发现,该产品能诱导 Jurkat 细胞 CD69 早期活化标志物的产生及 CD4+T 向 Th1 分化的发生(IFN- γ +/IL-4+ 增高),达到调节 Th1/Th2 平衡、增强细胞免疫功能的作用。

结 语:

本课题开发出“灵芝益健”中药免疫保健品人工智能药物研发平台与智能化功效评估方法,并证明人工智能辅助中药药物有效部位筛选、处方设计、生产过程管理、质量标准制定以及功效验证具有独特的优势。表明引入人工智能技术能打破中药药物研发壁垒,提高中药药物的研发水平和速度,揭示中药的功效机理,总结出一套适用于中药保健品现代开发研究的方法学,希望今后能更多地将 AI 应用于中药的研发中,并结合更多的真实世界研究,对标国际规范,促进中药保健品行业

的发展及中医药国际化。

参考文献:

- [1] 覃君良,苏志恒.基于网络药理学及分子对接探讨灵芝的免疫调节机制[J].中国临床新医学,2022.
- [2] 闫晓慧,姜思亮,刘雪晴,等.灵芝多糖的构效关系,提取工艺及药理作用研究进展[J].中医药学报,2024,52(4):117-122.
- [3] 刘晓宣.近红外光谱定性定量技术在中药质量控制中的应用研究[D].浙江大学,2004.

基金项目:2025年陕西省校级大学生创新创业训练计划项目“灵芝益健”(项目编号: SXFUCIETP164)

作者简介:

石建鑫(2006-),男,汉族,陕西咸阳,本科在读。

通讯作者:朱文静(1994-),女,汉族,山西晋中人,讲师,研究生,生物制药。