

基于“生理-机制-病理”反向开发模式的天然药物创新策略

梁红宝¹, 袁晓梅¹, 刘晓庆¹, 蓝林欣¹, 刘悦¹, 杨敏²

1. 山东中医药高等专科学校, 山东 烟台 264199

2. 山东省精神卫生中心, 山东 济南 250355

摘要: 传统的天然产物药物开发价值评判模式, 多以直接构建疾病或病理模型为先导, 通过观测药效强弱, 继而深入开展成药性评估。这种传统路径呈现出较为显著的随机性与盲目性, 不可避免地导致开发难度的大幅提升以及研发成本的急剧增加。相较而言, 基于“生理-机制-病理”的反向开发模式, 创新性地以正常动物模型为切入点, 首先全面细致观察天然产物所引发的生理效应及毒性作用, 进而深入挖掘其内在的作用机制, 以此反向推断可能蕴含的药理活性, 最终针对性地设计并构建相应的疾病或病理模型进行验证。此策略凭借对天然产物与机体相互作用规律的精准解析, 以及对药理效应所提供线索的有效整合, 实现了精准化模型构建与有效性科学评估, 在一定程度上显著提升了研发的成功率与效率。以银杏叶萜类内酯为研究对象完成了该模式的全流程实践, 成功发现其降胆红素-抗黄疸的新药理活性, 验证了模式的可行性与实用性。通过系统解析该模式的产生背景、理论基础及技术路径, 并展望其在天然药物研发中的多元应用场景, 为推动天然药物研发的策略创新与实践应用提供理论依据与方向指引。

关键词: 天然药物; 生理-机制-病理; 反向开发; 药物研发策略; 银杏叶萜类内酯

中图分类号: R28 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)08-3251-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.08.034

Innovative strategy for natural medicines based on “physiology-mechanism-pathology” reverse development model

LIANG Hongbao¹, YUAN Xiaomei¹, LIU Xiaoqing¹, LAN Linxin¹, LIU Yue¹, YANG Min²

1. Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264199, China

2. Shandong Mental Health Center, Jinan 250355, China

Abstract: Evaluation models for the development value of traditional natural product-based drugs often take the direct construction of disease or pathological models as a precursor. By observing the strength of drug efficacy, further evaluation of in-depth drugability is carried out. However, this traditional approach shows significant randomness and blindness, inevitably leading to a substantial increase in development difficulty and a sharp rise in research and development (R&D) costs. In contrast, the reverse development model based on “physiology-mechanism-pathology” innovatively starts with normal animal models. First, it comprehensively and meticulously observes the physiological effects and toxic effects caused by natural products, and then delves into their underlying mechanisms of action. Based on this, it infers the potential pharmacological activities in a reverse manner. Finally, it specifically designs and constructs corresponding disease or pathological models for rigorous verification. This strategy, through the accurate analysis of the interaction rules between natural products and the body and the effective integration of clues provided by pharmacological effects, achieves precise model construction and scientific evaluation of effectiveness, significantly improving the success rate and efficiency of R&D to a certain extent. In this study, the whole process of the model was practiced with ginkgo terpenoid lactones as the research object, and its new pharmacological activity of reducing bilirubin and anti-jaundice was successfully discovered, which verified the feasibility and practicability of the model. This paper systematically reviews and deeply analyzes the background, basic principles, and technical processes of this innovative approach. At the same time, it predicts and prospects its diverse application prospects in the field of natural

收稿日期: 2026-02-21

基金项目: 山东省中医药科技重点项目(Z20242118); 烟台市自然科学基金重点项目(ZR2025Z052); 烟台市科技创新发展计划(政策引导类)项目(2025YD018)

作者简介: 梁红宝(1985—), 男, 博士, 高级工程师, 从事中药/天然产物创新药物及大健康产品研究。

Tel: 18764932621 E-mail: lianghongbao1985@163.com

medicine R&D. The aim is to provide a solid theoretical basis and forward-looking direction for promoting the strategic innovation and practical application of natural medicine R&D.

Key words: natural medicines; physiology-mechanism-pathology; reverse development; drug development strategy; ginkgo terpene lactones

随着民众健康认知水平的提升,天然药物凭借其丰富的生物活性与较低的不良反应用于成为医药研发领域的研究热点。当前天然药物主流研发模式为正向开发模式,以疾病/病理模型为研究起点,考察天然产物的药理作用并解析其作用机制,后续再在正常动物模型中开展毒性作用评价^[1-3]。该研究模式缺乏精准性与针对性,不仅研发效率低下、成本高昂,且难以快速明确药物的临床定位,易导致优质候选药物的研发错失^[4-5]。

天然产物进入动物或人体后,会快速进行吸收、分布、代谢、排泄等生理过程^[6-7]。现有研究多忽视其在生理状态下对机体各项指标的调控作用,而天然产物实际可对机体一般体征、血液学、尿液学及脏器指数等产生特异性影响,且此类影响常与临床疾病存在潜在关联^[8-9]。因此,系统研究天然产物的生理调控效应,解析其与机体的相互作用规律,可为其药理活性挖掘与新药开发提供重要线索。西地那非的研发历程即为典型范例,该药物最初用于心血管疾病的临床研究,研究人员在试验中发现其特异性生理效应,经深入机制研究后,成功开发为治疗男性功能障碍的标志性药物^[10]。

目前尚未有研究将生理效应观察作为天然药物研发的起点,构建系统的反向开发体系。基于此,本研究提出“生理-机制-病理”反向开发模式:以正常动物模型为研究起点,系统考察天然产物的生理效应,深入解析其作用机制并预测潜在药理活性,最终通过疾病/病理模型完成药效验证。与正向开发模式相比,该模式通过解析天然产物生理效应与疾病的内在关联,可实现药理活性的精准预测与临床价值的科学评估,进而降低研发成本、提升研发成功率。本文系统解析该反向开发模式的理论基础与技术实施方案,深入探讨其在天然药物研发中的应用前景,为天然药物研发的创新发展提供新思路。

1 天然药物研发的传统策略与创新途径

1.1 天然产物是创新药的重要来源

数十年来,天然产物始终是药物及药物先导化合物的重要来源,约60%的上市药物可追溯至天然产物或受天然产物结构启发研发而成^[11-12]。天然药

物与中药一脉相承,兼具疾病预防与治疗的双重功效,体现了“天人合一”的整体观,药食同源药材更是可同时满足机体营养需求与生理平衡调控需求。天然产物的药理活性源于其固有活性成分,以天然产物对感染性疾病的治疗作用为例,本质是其活性成分经长期进化形成的抗微生物特性,为人类抗感染药物研发提供了天然物质基础^[13]。天然产物具有结构多样性的显著特征,可大幅提升其与疾病相关靶点/蛋白的结合概率,进而决定了从天然产物开发创新药物具有明确的内在规律与可行性。拜耳天然产物研究部主任 M. Gehling 指出,天然产物当下及未来均为新药化合物的核心研发来源^[1]。因此,聚焦天然产物研究,创新研发思路与技术方法,是推动天然药物研发领域发展的关键路径。

1.2 天然药物新药研发思路

当前新药的研发思路主要分为基于表型的药物研发(phenotypic drug discovery, PDD)与基于靶标的药物研发(target-based drug discovery, TDD) 2种模式(图1)。PDD模式从宏观层面出发,以疾病整体表型为研究对象,将药效作为药物开发价值的核心评价指标,无需预先解析疾病的发生发展机制^[14-15]。TDD模式从微观层面切入,以疾病的发生机制与作用靶点为研发起点,设计并合成药物分子,考察分子与靶点的相互作用及构效关系,最终确定候选药物分子,该模式研发的药物靶向性强,可显著降低药物毒性,是目前医药领域的主流研发模式^[16-17]。统计数据显示,每年获批上市的药物中,基于PDD模式研发的药物数量远超TDD模式,证实PDD模式具有更高的研发成功率。此外,青蒿素、阿司匹林、二甲双胍等基于PDD模式筛选的药物,多具有多靶点、多通路的作用特征,可通过多层次协同作用实现更优的治疗效果^[18-19]。天然药物研发通常采用PDD模式,但天然产物自身的多靶点、多通路作用特性,导致其药理活性的快速、精准鉴定成为研发难点^[20]。

人工智能(artificial intelligence, AI)技术的发展,极大地推动了PDD与TDD模式的创新与完善。在PDD模式中,AI借助机器学习(machine

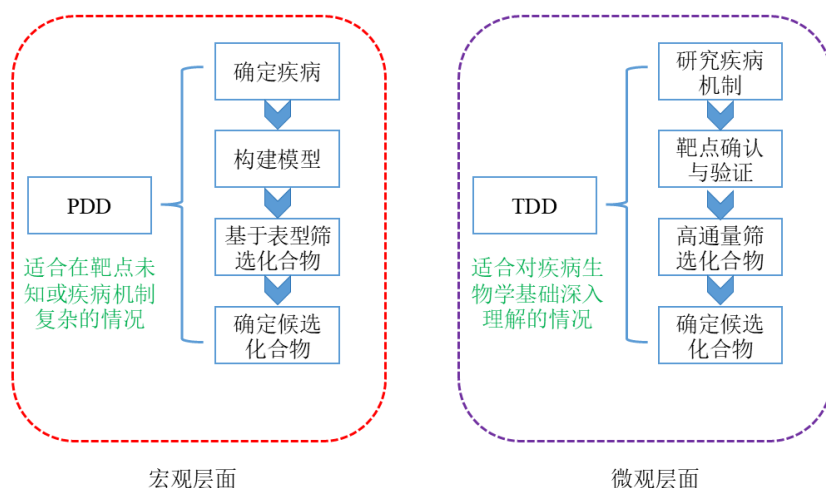


图 1 基于 PDD 和 TDD 的药物研发思路示意图

Fig. 1 Schematic diagram of drug research and development strategies based on PDD and TDD

learning, ML)、深度学习 (deep learning, DL) 算法挖掘分析海量表型数据, 可快速构建天然产物表型与生理效应的关联模型, 实现候选天然产物的高通量精准筛选; 同时 AI 驱动的图像识别技术能自动化监测动物模型表型变化, 大幅提升表型观察的客观性与效率^[21-22]。在 TDD 模式中, AI 可通过 AlphaFold2 等蛋白结构预测技术精准解析疾病靶点的三维结构, 结合分子对接与虚拟筛选技术, 从天然产物库中快速筛选出与靶点高亲和力的活性成分; 还能模拟天然产物与靶点的相互作用, 预测构效关系并指导活性成分结构优化, 显著缩短靶点验证与药物分子设计的周期^[23-24]。此外, AI 可实现 PDD 与 TDD 模式的深度融合, 通过整合表型与靶点数据构建多维度药物研发模型, 既保留 PDD 模式对疾病整体的把控能力, 又兼具 TDD 模式的靶点精准性, 为天然药物的多靶点研发提供了全新路径。

1.3 药物的潜在效应为创新药研发提供线索

理想药物应具备特异性的作用靶点与治疗功效, 但在临床应用中, 药物往往可作用于人体多个组织与靶点, 除特异性治疗效应外, 还会产生其他生理/药理效应。此类额外效应超出阈值时即界定为药物毒性或不良反应^[25-26], 而部分看似为不良反应的额外效应, 实则蕴含着新的药用价值开发潜力。通过深入解析此类潜在效应的作用机制, 结合合理的药物设计与研发策略, 将潜在效应转化为主要治疗作用, 并调控或弱化原主要作用, 已成为药物研发领域的重要突破方向^[27-28]。

异烟肼作为单胺氧化酶抑制剂, 最初研发目标

为肺结核治疗, 临床应用中发现其可改善患者情绪, 经深入研究后成功拓展至抗抑郁领域^[29]; 米诺地尔最初为口服降压药, 临床使用中却发现其可诱导毛发生长, 研究人员以此为切入点开展研究, 最终开发为治疗脱发的特效药物^[30]。上述案例表明, 临床实践中发现的药物特殊效应, 需通过科学研究穿透现象本质, 在明确作用机制的基础上评估其临床潜在价值, 进而实现老药新用的创新突破, 为药物研发与临床治疗开辟新路径。

1.4 真实世界研究为新药研发提供循证医学证据

中医学以患病机体为研究核心, 而非单纯聚焦疾病本身, 将人体视为与真实世界特征一致的复杂系统, 强调多维度综合考量^[31]。2016 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准将真实世界证据 (real world evidence, RWE) 替代传统临床试验, 用于药物新适应证的研究与审批^[32]。真实世界中, 机体服用药物后出现的特异性体征或指标变化, 可能是药物通过非主要靶点/机制产生的药理作用, 可为药物适应证拓展提供 RWE 支撑。2019 年 FDA 基于 RWE 批准辉瑞爱博新 (Ibrance) 新增适应证, 成为该策略的典型应用^[33]。

国内在中药审批领域也逐步引入真实世界研究理念, 新冠疫情期间, 我国在方舱医院体系内开展了大样本、群体化、前瞻性随机真实世界研究 (real world study, RWS), 通过科学的试验设计与系统论证, 将“三方三药”的 RWS 数据转化为 RWE, 最终将新冠肺炎治疗纳入“三药”新适应证, “三方”也获国家药监局批准上市。中药研发遵循“从临床中来, 到临床中去”的原则, 真实世界是更贴近临

床实际的研究场景。药物作用虽受机体生理与病理状态影响，但在特定条件下，药物的部分作用与机体病理状态无直接关联，其长期作用下引发的机体正向生理变化，可为药物新适应证开发提供重要启示与循证证据^[34-35]。

1.5 反向药理学为新药研发提供新思路

反向药理学是指先发现药物效应，后解析其作用方式与机制的研究模式^[36-37]。该模式以经长期临床应用验证、具有较高安全性与疗效的传统药物为化合物来源，结合现代药理学技术，整合临床经验与实验观察结果，筛选具有生物活性的物质作为新药研发的先导化合物或候选药物。与经典药理学相比，反向药理学增加了临床应用证据的支撑，可实现靶点的精准定位，提升研发的目的地与针对性^[38]，二者的区别见表1。

天然产物虽为创新药物的重要研发源泉，但天

然产物创新药开发仍面临诸多瓶颈^[1,11]。对于新发现的天然产物、无中医药理论指导/传统用药经验的天然产物，以及拟开展“老药新用”的天然药物，传统 PDD 研发模式并非最优选择。本研究借鉴反向药理学与真实世界证据的研究思路并加以创新，提出以正常动物为研究对象，观测生理状态下天然产物/药物对机体的潜在药理效应，通过作用机制解析关联相关疾病，再经病理模型完成药效验证，最终明确药物临床定位。该思路既可规避真实世界研究周期长、投入高的弊端，又可获取生理条件下的药理学证据，进而提升研发效率、降低研发风险。

2 基于“生理-机制-病理”反向开发模式的天然药物研发体系构建

基于现有研究成果与经验总结，本研究创新性构建基于“生理-机制-病理”的天然药物反向开发模式研究框架（图2），该体系涵盖天然产物筛选与制

表1 反向药理学与经典药理学在新药研发中的区别对比

Table 1 Comparison of differences between reverse pharmacology and classical pharmacology in new drug discovery

| 对比项目 | 经典药理学 | 反向药理学 |
|------|-----------------|-----------------|
| 研究起点 | 活性物质发现 | 疾病靶点确定 |
| 研究流程 | 先有药物，后筛选靶点与机制解析 | 先定靶点，后筛选药物与验证效应 |
| 药物来源 | 化学合成产物、天然提取产物 | 经长期验证的传统药物 |
| 靶点确定 | 需经大量实验筛选与验证 | 精准定位疾病相关靶点 |
| 成分研究 | 侧重单一主要活性成分 | 关注多成分相互作用与协同效应 |
| 研发周期 | 靶点确定难度大，研发周期长 | 靶点明确，药物筛选效率高 |

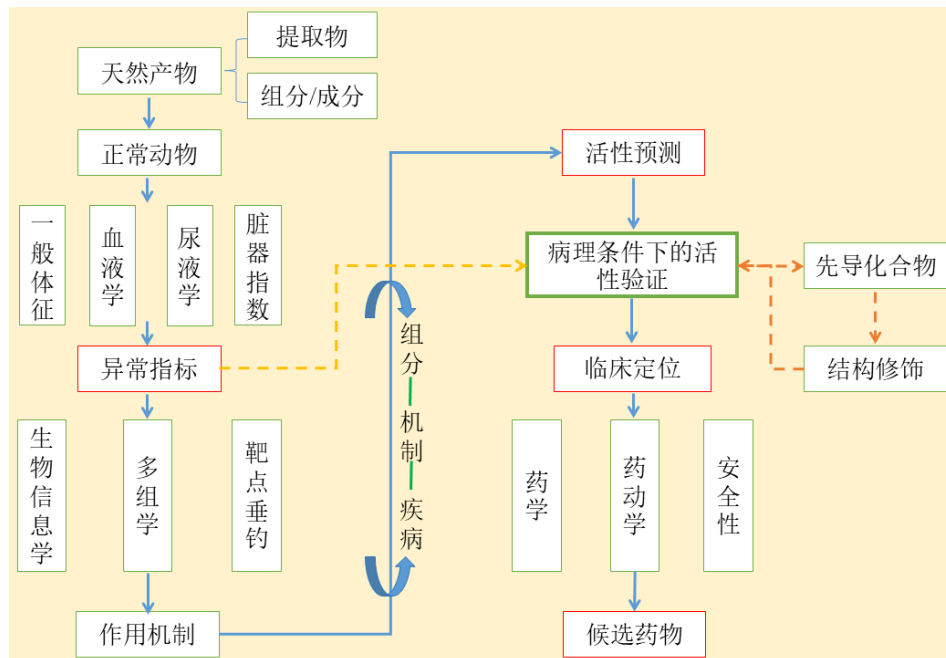


图2 基于“生理-机制-病理”反向开发模式的天然药物研发技术路线

Fig. 2 Roadmap of natural medicine research and development based on “physiology-mechanism-pathology” reverse development mode

备、正常动物模型生理效应观察、作用机制研究及活性预测、病理模型验证、成药性评价及候选药物确定5个核心阶段,各阶段研究内容与技术要求如下。

2.1 天然产物筛选与制备

本阶段核心为天然产物的来源收集与标准化制备,研究对象可选取具有良好应用基础的中药、具有特殊功效的民间验方,或未充分开发的天然产物资源。综合考量药材稀缺性、活性成分含量、分离纯化难度等因素,选择超临界流体萃取^[39]、高效液相色谱分离^[40]等适宜的提取与纯化技术,制备得到粗提取物(浸膏)、有效部位或单体成分作为供试品,为后续研究提供丰富、标准化的物质基础。

2.2 正常动物模型生理效应观察

选用小鼠、大鼠等标准化正常动物模型,设置不同剂量梯度与给药途径,对供试品进行体内给药。系统监测给药后动物的一般生理体征(体质量、饮水量、活动量等)、血液学指标(血常规各项参数)、脏器功能指标(肝、肾功能相关生化指标)及组织形态学特征等多维度生理参数,全面解析天然产物对正常机体的生理调控效应与不良反应。

2.3 作用机制研究及活性预测

针对生理效应观察阶段发现的具有潜在研发价值的天然产物,结合生物信息学、多组学、靶点垂钓等现代生物技术,深入解析其作用机制,且需根据天然产物的结构特征与研究基础选择差异化策略:对于结构明确的单体化合物/化合物群,采用网络药理学与多组学联合分析策略^[41];对于成分复杂的提取物,且作用靶器官单一或明确的情况下,采用靶点垂钓技术解析提取物与靶组织的相互作用靶点及调控机制^[42-44]。

天然产物作用于正常机体后引发的指标异常及调控机制,与临床疾病的发生发展机制常存在高度关联,可通过网络药理学结合临床表型分析的策略开展药理活性预测,主要分为以下2个核心步骤。

(1) 构建疾病网络模型:基于网络药理学技术,整合疾病相关基因、蛋白、信号通路信息,构建疾病分子网络模型;结合前期天然产物生理效应涉及的靶点与通路,在疾病分子网络模型中寻找交集区域,该交集区域即为天然产物潜在治疗的疾病类型或疾病分型^[26,45-46]。

(2) 临床表型匹配:将前期天然产物引发的机体生理效应对应的临床表型(血液生化指标改变、

组织形态学变化等),与已知疾病的典型临床特征进行系统匹配^[47]。以糖尿病为例,若某天然产物可显著降低正常动物的血糖相关指标,且其作用机制与胰岛素信号通路调控相关,则可推测该天然产物对2型糖尿病具有潜在治疗作用——2型糖尿病的核心临床表型为血糖升高,且疾病发生与胰岛素抵抗等胰岛素信号通路异常密切相关。

通过上述策略实现的药理活性预测具有较高的精准性,可为后续病理模型验证提供科学的研究方向与实验依据。

2.4 病理模型验证

依据作用机制研究及药理活性预测阶段确定的潜在疾病应用领域,针对性构建体外与体内病理模型,如肿瘤类器官模型、炎症动物体内模型、神经退行性疾病动物模型等^[48-50]。在病理模型中对天然产物及其结构优化衍生物开展活性验证,系统评估其对病理状态的改善效应,如肿瘤细胞增殖抑制率、炎症反应程度、神经细胞损伤修复效果等核心疗效指标;同时监测天然产物在病理模型中的安全性指标,包括对正常组织器官的毒性作用、药动学特征等^[51],为后续成药性评价提供关键数据支撑。

2.5 成药性评价及候选药物确定阶段

综合整合天然产物在生理效应观察、作用机制研究、病理模型验证等各阶段的研究数据,开展全面、系统的成药性评价,评价内容涵盖化学稳定性、药动学特征(吸收、分布、代谢、排泄)、毒性风险(急性毒性、长期毒性、特殊毒性)及生产工艺可行性等^[52]。对于病理模型中疗效显著但存在缺陷的天然产物,如化学稳定性差、肝脏毒性较高等,需通过化学结构修饰、剂型优化等技术手段进行改进^[53-54]。最终筛选出成药潜力高的天然产物或其衍生物作为候选药物,完成临床前研究,为进入临床试验阶段奠定基础。

上述“生理-机制-病理”反向开发模式通过系统、严谨的研究设计与技术实施,实现天然药物研发的精准化与高效化,为开发安全、有效、质量可控的天然药物提供坚实的理论与实践支撑。

2.6 应用案例:银杏叶萜类内酯降胆红素-抗黄疸作用的发现与验证

2.6.1 案例背景 银杏叶组分中药(component-based Chinese medicine of *Ginkgo biloba* leaves, GBCCM)由高纯度黄酮苷元与萜类内酯按3:2比例组成,经纳米结晶技术提升了活性成分溶解性与

生物利用度, 本课题组前期研究已证实其具有显著降压活性^[55-57]。在该制剂 28 d 亚慢性毒性评价(剂量为 16.50~148.50 mg/kg)中, 意外发现其对正常 SD 大鼠血清胆红素具有剂量相关性的降低效应且无明显不良反应^[58], 成为验证反向开发模式的研究对象。

2.6.2 全流程实践与模式契合

(1) 天然产物筛选与制备: 以银杏叶为原料, 经提取、水解、纯化得到高纯度黄酮苷元(>90.9%)与萜类内酯(>94.5%), 以聚维酮 K30 和十二烷基磺酸钠为载体, 通过高压均质与冷冻干燥制备银杏叶组分中药纳米晶固体分散体(GBCCM nanocrystalline solid dispersion, GBCCM NC-SD), 制剂平均粒径(435.2±25.4) nm^[55-56], 满足标准化研究要求。

(2) 正常动物生理效应观察: 在开展 GBCCM NC-SD 的 28 d 亚慢性毒理学评价中, 正常 SD 大鼠经口服给药后, 体质量、饮食量及肝肾功能指标均无异常, 但发现血清总胆红素呈显著剂量相关性的降低, 对照组为(1.01±0.27) μmol/L, 高剂量组降低至(0.35±0.08) μmol/L ($P<0.001$), 且该效应在 14 d 恢复期后完全逆转^[58], 提示该降胆红素效应具有可逆性, 未对机体胆红素代谢稳态造成持续性扰动。

(3) 机制解析与活性预测: 网络药理学筛选出 GBCCM 中与高胆红素血症的 9 个交集靶点, 富集于卟啉-叶绿素代谢等关键通路; 蛋白质组学显示, GBCCM 可能下调胆红素生成酶 HMOX1, 上调转运相关蛋白谷胱甘肽 S-转移酶 Mu 4 (glutathione S-transferase Mu 4, Gstm4)、Gstm6、脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, Fabp4), 及 UDP-葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UDP-glucuronosyltransferase 1A1, UGT1A1) 和 7 种细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 亚型。结合临床表型匹配, 预测 TLs 具有抗黄疸潜在活性^[57-58]。

(4) 活性验证与成药性初步评价: 溶血性黄疸 KM 小鼠实验证实, 萜类内酯(10 mg/kg)可显著降低模型小鼠血清总胆红素、直接胆红素与间接胆红素水平($P<0.05$), 而黄酮苷元无此效应, 明确萜类内酯为 GBCCM 中的核心活性成分。经体内药理学研究发现 GBCCM NC-SD 中萜类内酯的绝对生物利用度提升 1.5 倍, 亚慢性毒性研究确定萜类内酯的未观察到不良反应的水平(no observed adverse

effect level, NOAEL) > 74.25 mg/kg^[56,58-59], 安全性边际良好, 生产工艺可控, 初步满足成药性要求。

2.6.3 案例验证意义 该案例完整呈现“生理效应偶然发现→机制解析→活性预测→病理验证”的反向开发路径, 系本课题组基于前期研究成果系统构建的典型实践, 印证了模式核心优势: 通过正常动物模型系统监测捕捉潜在活性, 避免研发盲目性; 借助多组学技术精准解析机制, 为病理验证提供明确方向; 同步获取安全性数据, 缩短成药性评价周期, 为天然产物创新研发提供了高效精准的实践范式。

3 结语

3.1 反向开发模式的优势与挑战

西地那非、异烟肼和米诺地尔等经典实例与本研究原创实践案例, 分别从化学药物反向研发、老药新用反向拓展、天然药物全新活性反向挖掘 3 个维度, 印证了以生理效应为起点、机制解析为核心、病理验证为终验的反向研发思路的科学性与普适性。本研究提出的“生理-机制-病理”反向开发模式, 是对上述经典反向研发实例的系统化、体系化总结与创新, 将零散的反向研发思路转化为可落地、可复制的天然药物研发技术体系。该模式以正常动物模型的生理效应为研究核心, 显著提升了天然药物研发的精准性与效率。从作用机制解析角度, 该模式以多组学、网络药理学等现代技术为支撑, 可充分解析天然产物多靶点、多通路的调控特征, 为肿瘤、代谢性疾病等复杂疾病的药物研发提供系统性解决方案。通过监测天然产物对免疫因子、代谢酶活性的调控效应, 可直接关联炎症性疾病、代谢紊乱性疾病的治疗方向, 避免了传统研发模式中盲目构建病理模型造成的资源浪费^[60]。从临床转化角度, 该模式通过生理表型与疾病病理特征的系统匹配, 缩短了从机制研究到临床验证的研发周期, 以心血管疾病研发为例, 前期通过正常动物模型监测心脏功能指标并关联疾病发病通路, 后续病理模型验证更具针对性, 可显著提升临床转化成功率。

该模式也同时面临技术与数据层面的双重挑战: 其一, 生理-病理关联分析中, 代谢组学、转录组学、临床表型等多源数据的整合精度不足, 易导致药理活性预测的假阳性结果; 其二, 动物模型与人类生理存在种属差异, 如啮齿类动物与人类肝脏代谢酶的表达特征存在显著不同, 可能影响药理活性预测的准确性, 需结合类器官技术等临床前人类

组织模型开展补充验证。

3.2 与现有策略的协同整合

“生理-机制-病理”反向开发模式并非对传统研发策略的替代,而是与现有策略形成互补,通过多策略融合实现天然药物研发效率的最大化。

3.2.1 与 PDD、TDD 模式的协同 以 PDD 模式获取的宏观活性数据缩小天然产物筛选范围,再利用 TDD 模式的靶点解析技术加速作用机制阐明,形成“表型初筛-靶点精修”的高效研发体系。借助该策略,可先通过 PDD 模式确定某天然产物的抗肿瘤宏观表型,再利用 TDD 模式的分子对接技术锁定其抗肿瘤关键靶点,显著提升药物研发过程的精准化与效率。同时, AI 技术可实现三者的深度融合,通过 AI 驱动的多源数据整合,实现表型与靶点的双向关联,进一步提升研发效率。

3.2.2 与 RWS 的融合 通过分析临床用药过程中机体的生理指标变化(如长期服用某中药患者的肝肾功能、血液学指标),为反向开发模式的生理效应观察阶段提供真实世界的临床线索。如新冠疫情期间“三方三药”的适应证拓展,其 RWS 数据验证了药物对机体特异性生理指标的调控作用,为反向开发模式提供了重要的临床参考依据。

3.2.3 与反向药理学的协同 反向药理学与本研究“生理-机制-病理”反向开发模式存在明显区别,二者是理念借鉴与应用拓展的上下游关系。反向药理学以临床已验证的药物效应为起点,研究对象多为经临床验证的传统药物,核心是为已知效应药物解析靶点与机制;而本研究建立的反向开发模式,则是以天然产物对机体的未知生理效应为起点,研究范围覆盖全品类天然产物,核心是挖掘全新药理活性。该模式继承了反向药理学“效应先行、机制后寻”的研究策略,并突破了其限于临床药物、依赖病理表现为先的研究限制。基于此,二者协同优先筛选具有传统用药经验的天然产物(如药食同源药材),利用反向药理学积累的临床安全性数据,缩短反向开发模式早期毒理评估的周期。

3.3 应用展望

“生理-机制-病理”反向开发模式在天然药物研发领域展现出多元应用潜力,其与跨学科技术的深度融合,将推动天然药物研发范式的创新变革,核心应用场景与发展方向主要有以下几个方面。

第一,天然药物大品种的二次开发。现有上市天然药物大品种虽经临床验证具有良好的疗效与

安全性,但其多靶点、多通路的作用特征尚未被完全解析。借助该反向开发模式,系统探究其在正常生理环境中的精细调控效应,结合现代技术解析其作用机制的关键环节,可进一步明确其对机体整体生理平衡的调控网络。基于新的研究发现,可对药物进行配方优化、给药途径创新,提升药物的疗效、安全性与使用便利性,巩固其市场地位。

第二,新型天然产物药物的发现。该模式以正常动物模型的生理效应为切入点,通过多维度监测血液学、代谢组学、转录组学等指标,可快速锁定具有潜在活性的天然产物;结合生物信息学与靶点垂钓技术解析作用机制,精准预测药理活性方向,再经病理模型验证治疗可行性,显著提高从天然资源到创新药物的转化效率,破解传统筛选模式的盲目性难题。该策略尤其适用于海洋生物活性肽、真菌次生代谢物等结构复杂、作用机制不明的天然产物的研发。

第三,儿科天然药物的研发。儿童具有特殊的生理结构与发育特征,儿科药物研发对安全性要求更高。该模式通过观察天然产物对儿童正常生理指标(生长激素分泌、神经系统发育、脏器功能)的影响,可提前识别毒副作用并确定安全剂量范围,再结合儿童疾病病理模型开展疗效验证,为开发契合儿童体质的温和、高效天然药物提供新路径,助力填补儿科专用药的临床短缺空白。

第四,与跨学科技术的融合创新。“生理-机制-病理”反向开发模式与 AI、类器官技术的协同创新具有重要发展潜力:机器学习算法可通过分析大规模生理表型数据,构建“天然产物-疾病”关联模型,结合 AlphaFold2 等结构预测技术实现药理活性的智能化预测与靶点的快速挖掘;人源类器官与器官芯片技术可模拟人体生理微环境与病理状态,突破传统动物模型的种属局限。

未来,可依托反向开发模式,构建“多组学生理表型数据库-人工智能预测平台-类器官验证体系”的闭环研发系统,推动天然药物研发向智能化、精准化、临床转化高效化方向发展,为复杂疾病药物开发、个性化医疗、老药新用等领域提供创新解决方案,助力解决临床未被满足的医疗需求。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Atanasov A G, Zotchev S B, Dirsch V M, *et al.* Natural products in drug discovery: Advances and opportunities

- [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3): 200-216.
- [2] Wang Y X, Wang F, Liu W X, *et al.* New drug discovery and development from natural products: Advances and strategies [J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 264: 108752.
- [3] Cragg G M, Pezzuto J M. Natural products as a vital source for the discovery of cancer chemotherapeutic and chemopreventive agents [J]. *Med Princ Pract*, 2016, 25(Suppl 2): 41-59.
- [4] Saldívar-González F I, Aldas-Bulos V D, Medina-Franco J L, *et al.* Natural product drug discovery in the artificial intelligence era [J]. *Chem Sci*, 2021, 13(6): 1526-1546.
- [5] Pham P, Nguyen V T D, Cho K H, *et al.* DrugPipe: Generative artificial intelligence-assisted virtual screening pipeline for generalizable and efficient drug repurposing [J]. *Biol Methods Protoc*, 2025, 10(1): bpa038.
- [6] Ancuceanu R, Lascu B E, Drăgănescu D, *et al.* *In silico* ADME methods used in the evaluation of natural products [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(8): 1002.
- [7] Sadgrove N J, Jones G L. From Petri dish to patient: Bioavailability estimation and mechanism of action for antimicrobial and immunomodulatory natural products [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2470.
- [8] Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. The effects of diet, dietary supplements, drugs and exercise on physical, diagnostic values of urine characteristics [J]. *Nutrients*, 2024, 16(18): 3141.
- [9] Fan Z J, Liu J M, Li X X, *et al.* Glycyrrhizin-induced pseudohyperaldosteronism: A case report [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(7): 644-649.
- [10] Andersson K E. PDE5 inhibitors-pharmacology and clinical applications 20 years after Sildenafil discovery [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(13): 2554-2565.
- [11] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(3): 770-803.
- [12] Butler M S. Natural products to drugs: Natural product-derived compounds in clinical trials [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25(3): 475.
- [13] Demain A L, Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress [J]. *J Antibiot*, 2009, 62(1): 5-16.
- [14] Sams-Dodd F. Drug discovery: Selecting the optimal approach [J]. *Drug Discov Today*, 2006, 11(9/10): 465-472.
- [15] Swinney D C, Anthony J. How were new medicines discovered? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(7): 507-519.
- [16] Lei C F, Chen Z G, Ma C Y, *et al.* Optimization of potential targets for antidepressant Chinese medicines: AI and multi-omics methods [J]. *Chin Med*, 2026, 21(1): 67.
- [17] Drews J. Drug discovery: A historical perspective [J]. *Science*, 2000, 287(5460): 1960-1964.
- [18] Moffat J G, Rudolph J, Bailey D. Phenotypic screening in cancer drug discovery: Past, present and future [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(8): 588-602.
- [19] Zimmermann G R, Lehár J, Keith C T. Multi-target therapeutics: When the whole is greater than the sum of the parts [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(1/2): 34-42.
- [20] Shang X F, Dai L X, Cao X Y, *et al.* Natural products in antiparasitic drug discovery: Advances, opportunities and challenges [J]. *Nat Prod Rep*, 2025, 42(9): 1419-1458.
- [21] Yuan Y J, Shi C Y, Zhao H M. Machine learning-enabled genome mining and bioactivity prediction of natural products [J]. *ACS Synth Biol*, 2023, 12(9): 2650-2662.
- [22] Hark R, Zürlein S, Nguyen V T, *et al.* AI-assisted phenotyping in a zebrafish hypophosphatasia model enables early and precise detection of skeletal alterations [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 32578.
- [23] Lyu J K, Kapolka N, Gumpfer R, *et al.* AlphaFold2 structures guide prospective ligand discovery [J]. *Science*, 2024, 384(6702): eadn6354.
- [24] Díaz-Holguín A, Saarinen M, Vo D D, *et al.* AlphaFold accelerated discovery of psychotropic agonists targeting the trace amine-associated receptor 1 [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(32): eadn1524.
- [25] Siafis S, Wu H, Wang D F, *et al.* Antipsychotic dose, dopamine D2 receptor occupancy and extrapyramidal side-effects: A systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(8): 3267-3277.
- [26] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [27] Czechowicz P, Więch-Walów A, Sławski J, *et al.* Old drugs, new challenges: Reassigning drugs for cancer therapies [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, 30(1): 27.
- [28] Yang H J, Chen X, Li K, *et al.* Repurposing old drugs as new inhibitors of the ubiquitin-proteasome pathway for cancer treatment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 68: 105-122.
- [29] Quitkin F. Monoamine oxidase inhibitors: A review of antidepressant effectiveness [J]. *Arch Gen Psychiatry*,

- 1979, 36(7): 749.
- [30] Olsen E A, Dunlap F E, Funicella T, *et al.* A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47(3): 377-385.
- [31] Tong X L, Dong L, Chen L, *et al.* Treatment of diabetes using traditional Chinese medicine: Past, present and future [J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(5): 877-886.
- [32] Dagenais S, Russo L, Madsen A, *et al.* Use of real-world evidence to drive drug development strategy and inform clinical trial design [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111(1): 77-89.
- [33] Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, *et al.* FDA approval summary: Palbociclib for male patients with metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6): 1208-1212.
- [34] 成小兰, 王倩, 袁飞飞, 等. 以临床价值为导向的中药复方转化医学研究思路与方法 [J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(5): 648-653.
- [35] 赵晓晓, 谢雁鸣. 中医药真实世界研究现状及未来 [J]. *中国药物评价*, 2022, 39(6): 441-450.
- [36] Takenaka T. Classical vs reverse pharmacology in drug discovery [J]. *BJU Int*, 2001, 88(Suppl 2): 7-10.
- [37] Patwardhan B, Vaidya A D. Natural products drug discovery: Accelerating the clinical candidate development using reverse pharmacology approaches [J]. *Indian J Exp Biol*, 2010, 48(3): 220-227.
- [38] Willcox M L, Graz B, Falquet J, *et al.* A “reverse pharmacology” approach for developing an anti-malarial phytomedicine [J]. *Malar J*, 2011, 10(1): S8.
- [39] Chen M, Wen S S, Wang R, *et al.* Advanced development of supercritical fluid chromatography in herbal medicine analysis [J]. *Molecules*, 2022, 27(13): 4159.
- [40] Liang X J, Zhang Y P, Chen W, *et al.* High-speed counter-current chromatography coupled online to high performance liquid chromatography-diode array detector-mass spectrometry for purification, analysis and identification of target compounds from natural products [J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1385: 69-76.
- [41] Su Z, Fang J, Wang S S, *et al.* Integrating multi-omics and network pharmacology: A novel approach to elucidate Chinese medicine mechanisms in Crohn’s disease treatment [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2026, doi: 10.1080/1040841X.2026.2623245.
- [42] Miranda de Souza Duarte-Filho L A, Ortega de Oliveira P C, Yanaguibashi Leal C E, *et al.* Ligand fishing as a tool to screen natural products with anticancer potential [J]. *J Sep Sci*, 2023, 46(12): e2200964.
- [43] Liao L X, Song X M, Wang L C, *et al.* Highly selective inhibition of IMPDH2 provides the basis of antineuroinflammation therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(29): E5986-E5994.
- [44] Yang Z, Zhang X W, Zhuo F F, *et al.* Allosteric activation of transglutaminase 2 via inducing an “open” conformation for osteoblast differentiation [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(18): 2206533.
- [45] Barabási A L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: A network-based approach to human disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(1): 56-68.
- [46] Parini P. The use of different types of networks, alone and in combination, for drug target identification [J]. *Br J Pharmacol*, 2026, 183(8): 1653-1662.
- [47] Hua Y, Dai X W, Xu Y, *et al.* Drug repositioning: Progress and challenges in drug discovery for various diseases [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 234: 114239.
- [48] Hong C E, Lyu S Y. Formulation strategies for immunomodulatory natural products in 3D tumor spheroids and organoids: Current challenges and emerging solutions [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(10): 1258.
- [49] Zhang L, Huang X P, Xiong H Z, *et al.* The Nrf2/HO-1 signaling pathway in arthritis: From molecular mechanisms to therapeutic potential [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2026, 14: 1728679.
- [50] Asghar A, Ali Chohan T, Qayyum A, *et al.* Unveiling the biochemical potential of *Acacia jacquemontii* as a therapeutic agent in Parkinson’s disease: A multi-model *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* study [J]. *PLoS One*, 2026, 21(2): e0334312.
- [51] Ma H, Han X, Lan Z, *et al.* Toxicological risks in herbal medicines: Component analysis, mechanisms, and detoxification technologies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 357: 120915.
- [52] 朱伟明. 海洋天然产物的高效发现与成药性研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(23): 5645-5652.
- [53] Li S C, Lv M, Xu H. Overview of piperine: Bioactivities, total synthesis, structural modification, and structure-activity relationships [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2023, 23(8): 917-940.
- [54] Sun F Q, Quan Y S, Shen Q K, *et al.* Recent advances in

- structural modifications of natural products for anti-leishmaniasis therapy (2010—2024) [J]. *RSC Med Chem*, 2025, 16(11): 5268-5291.
- [55] Liang H B, Yuan X M, Sun C H, *et al.* Preparation of a new component group of *Ginkgo biloba* leaves and investigation of the antihypertensive effects in spontaneously hypertensive rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112805.
- [56] Liang H B, Sun C H, Feng Z, *et al.* Study on integrated pharmacokinetics of the component-based Chinese medicine of *Ginkgo biloba* leaves based on nanocrystalline solid dispersion technology [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 4039-4057.
- [57] Liang H B, Yao J C, Miao Y, *et al.* Pharmacological activities and effective substances of the component-based Chinese medicine of *Ginkgo biloba* leaves based on serum pharmacochemistry, metabonomics and network pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1151447.
- [58] 梁红宝. 一种银杏叶新型组分中药纳米晶固体分散体的制备及成药性研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2024.
- [59] 张贵民, 梁红宝, 曾振, 等. 一种银杏内酯组合物及其在制备预防和/或治疗溶血性黄疸药物中的用途: 中国, CN120053426A [P]. 2025-05-30.
- [60] Li J N, Guo C, Yang X F, *et al.* Effects of natural products on macrophage immunometabolism: A new frontier in the treatment of metabolic diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 213: 107634.

[责任编辑 李亚楠]