

## • 综 述 •

# 中药化学生物学在中药活性成分机制解析与创新药物研发中的发展进程及挑战

胡泽程, 黄 浩, 曾海荣, 张玉清\*, 申福葵\*

赣南医科大学药学院/国家中药现代化工程技术研究中心-客家中医药资源研究分中心/中药药理江西省重点实验室, 江西赣州 341000

**摘 要:** 中药化学生物学 (traditional Chinese medicine chemical biology, TCMCB) 是中医药现代化进程中催生的一门交叉性学科, 以中医药理论为指导, 中药活性成分为分子探针, 聚焦中药活性成分作用靶点的精准鉴定、信号通路调控及生命过程干预机制, 为中医药科学内涵的现代化阐释及国际化推广搭建了关键技术支撑。系统梳理了 TCMCB 的学科定位、核心技术与方法, 总结了其在中药活性成分作用机制解析、创新药物研发等领域的应用及面临的瓶颈, 并重点整合近 10 年原创性研究成果。TCMCB 已逐步构建起“活性成分筛选-靶点精准鉴定-作用机制解析-临床转化应用”的完整研究体系, 推动中医药理论从经验描述向机制驱动转变, 为现代医学疾病治疗及创新药物研发提供了新策略。未来需着力突破中药活性成分供给、靶点精准验证、国际化评价体系等关键问题, 构建自主知识产权技术平台和全球传统药物靶点数据库, 助力中医药向现代精准医学发展。

**关键词:** 中药化学生物学; 中药活性成分; 靶点鉴定; 分子探针; 机制解析

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)19-7830-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.19.026

## Development process and challenges of traditional Chinese medicine chemical biology in mechanistic elucidation of bioactive components and innovative drug discovery and development

HU Zecheng, HUANG Hao, ZENG Hairong, ZHANG Yuqing, SHEN Fukui

Jiangxi Province Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine/National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine-Hakka Medical Resources Branch, School of Pharmacy, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China

**Abstract:** Traditional Chinese medicine chemical biology (TCMCB) is an interdisciplinary discipline emerging in the modernization of traditional Chinese medicine (TCM). Guided by TCM theories, TCMCB employs bioactive components from Chinese medicines as molecular probes, focusing on the precise identification of action targets, regulation of signaling pathways, and intervention mechanisms of life processes induced by TCM bioactive ingredients. It provides critical technical support for the modern interpretation of the scientific connotation of TCM and its international promotion. This paper systematically reviews the disciplinary orientation, core technologies and methodologies of TCMCB, summarizes its applications and bottlenecks in the mechanistic elucidation of TCM bioactive components and innovative drug discovery and development, and highlights original research achievements over the past decade. TCMCB has gradually established an integrated research paradigm: “bioactive component screening-precise target identification-mechanism elucidation-clinical translational application” promoting the transformation of TCM theories from empirical

收稿日期: 2026-04-17

基金项目: 江西省自然科学基金青年项目 (20252BAC200578); 江西省职业早期青年人才培养项目 (20252BEJ730276); 赣州市科技计划项目 (2025XDCE0014, 2025XDCE0032)

作者简介: 胡泽程, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: huzecheng@gmu.edu.cn

\*通信作者: 张玉清, 博士, 讲师, 硕士生导师, 从事中药超分子自组装及中药药理学研究。E-mail: yqzhang@gmu.edu.cn  
申福葵, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药化学生物学研究。E-mail: fukuishen@gmu.edu.cn

description to mechanism-driven interpretation, and offering novel strategies for disease treatment in modern medicine and innovative drug development. Future efforts should focus on overcoming key challenges including the supply of TCM bioactive components, precise validation of targets, and international evaluation systems. Meanwhile, the construction of technology platforms with independent intellectual property rights and a global target database for traditional medicines will facilitate the advancement of TCM toward modern precision medicine.

**Key words:** traditional Chinese medicine chemical biology; active components of traditional Chinese medicine; target identification; molecular probes; mechanism elucidation

中医药学作为中华民族数千年疾病防治实践的智慧结晶,是我国最具原创特色的科学领域,从《伤寒论》桂枝汤、柴胡桂枝汤到现代复方黄黛片、化湿败毒颗粒,其确切的临床疗效历经数代验证,为全球药学发展与疾病防治作出了重要贡献<sup>[1-4]</sup>。然而,由于中医药理论体系与西方现代医学存在本质差异,加之传统研究中“多成分、多靶点、多通路”

的整体作用机制模糊、药效物质基础阐释不明确等核心瓶颈尚未突破,严重制约了中医药现代化进程与国际认可度的提升<sup>[5-6]</sup>。在此背景下,学科交叉融合成为破解中医药发展困境、推动其现代化与国际化的核心驱动力,中药化学生物学(traditional Chinese medicine chemical biology, TCMCB)应运而生,TCMCB 学科发展时间轴见图 1。

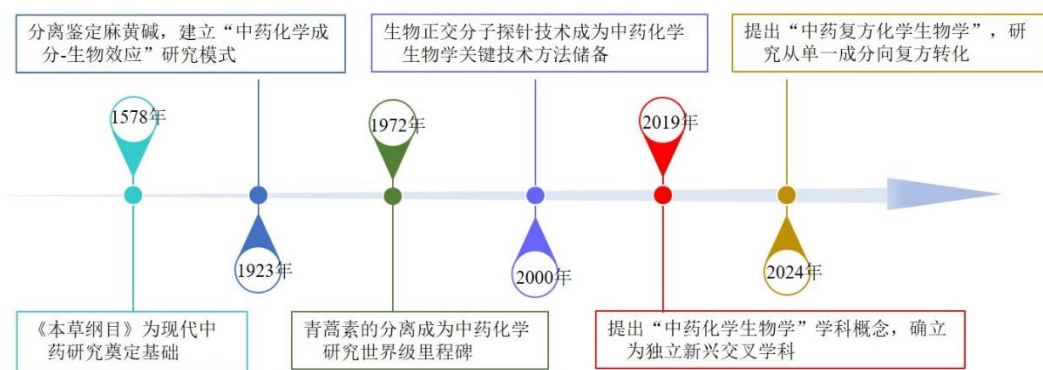


图 1 TCMCB 学科发展时间轴

Fig. 1 Timeline of disciplinary development of traditional Chinese medicine chemical biology

TCMCB 是“中药化学”与“生物学”深度融合形成的新兴学科,其核心思想是以中医药理论为根本指导,将中药活性成分作为特异性化学工具,系统探究生命活动的科学本质与疾病发生发展的分子规律,从而架起中医药与现代生命科学之间的关键桥梁<sup>[7]</sup>。该学科并非中药化学与生物学技术的简单叠加,而是通过整合有机合成、化学蛋白质组学、结构生物学、生物信息学等前沿技术,构建了具有鲜明中医药特色的研究体系,与天然药物化学生物学“单一成分-单一靶点”的传统研究模式形成显著区别,更强调中药活性成分间的协同作用与对机体的整体调控效应,高度契合中医药“辨证施治、整体调节”的核心特质。

TCMCB 的发展历程,是传统中医药智慧与现代生命科学技术不断融合、迭代的过程。1578 年,李时珍的《本草纲目》奠定了中药理论基础;1923 年,麻黄碱的发现开启了中药成分-生物效应的现代

研究范式;1972 年,青蒿素的提取成为中药化学研究的世界级里程碑;2000—2009 年分子探针等技术的成熟为学科发展储备了关键方法;2017 年,苏木酮 A 靶向肌苷-5'-单磷酸脱氢酶 2 (inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2, IMPDH2) 的相关研究成果发表并入选“中国十大医学进展”,标志着该领域进入原创性成果爆发期;2019 年“中药化学生物学”学科概念被正式提出,为该交叉学科的发展奠定了理论基础<sup>[8]</sup>。2020 年后,随着单细胞测序、人工智能辅助靶点预测、生物正交化学等技术的融入,学科逐步向“跨尺度、无标记、在体原位”的精准化方向实现突破<sup>[9-10]</sup>。2024 年“中药复方化学生物学”方向的提出,则推动学科研究从单一成分回归中医药理论核心,实现了学科体系的进一步完善与升华。近 10 年的发展证实,TCMCB 不仅阐明了松果菊苷、黄芩素等大量中药成分的作用靶点与分子机制,更有效推动了中药质量标准升级与创新

药研发,如基于信号传导及转录激活蛋白 1/4(signal transducer and activator of transcription 1/4, STAT1/4)靶点的黄芩素衍生物已进入 II 期临床试验<sup>[1]</sup>。本文基于 TCMCB 的学科本质,结合近年来该领域的最新研究成果,从学科概述、核心技术与方法、应用领域、挑战与展望 4 个维度展开综述,重点突出中医药特色与现代科技的融合创新,深入探讨中医药理论的物质基础和作用机制,为中药的科学化、标准化和国际化提供新的思路和方法。

1 中药化学生物学概述

1.1 学科定义与核心特征

TCMCB 的定义历经 10 余年发展逐步完善,形成了以中医药理论为指导,以中药活性成分为核心工具,研究中药活性物质及其聚集体的作用靶点、

分子机制及对生命过程的调控规律,融合中药化学、生物学、信息学等多学科理论与技术的交叉学科。与化学生物学相比,TCMCB 的核心特征体现在 3 个维度:(1)理论根基的独特性,以“性味归经”“君臣佐使”等中医药理论为指导,而非单纯依赖现代医学理论;(2)研究对象的复杂性,涵盖从超小分子(<300)、小分子(300~800)、中分子(1 000~3 000)到超分子聚集体(>5 000),这些跨尺度的化学实体,其相互作用和整体效应是 TCMCB 区别于传统药物化学研究的关键,也更符合中药多成分、多靶点的特点;(3)作用模式的整体性,强调多成分协同作用与网络调控,契合中药“整体调理”的临床特点<sup>[7]</sup>。TCMCB 与其他学科核心差异对比见表 1。

表 1 中药化学生物学与相关学科的核心差异对比

| Table 1 Comparative analysis of core differences between chemical biology of traditional Chinese medicine and related disciplines |                                  |                                          |                                         |                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| 对比维度                                                                                                                              | 中药化学生物学                          | 中药药理学                                    | 天然药物化学                                  | 网络药理学                                |
| 学科定位                                                                                                                              | 中医药理论+化学生物学,以中药活性成分作为分子探针,探索调控机制 | 中医药理论为指导+经典药理学,研究中药与机体的药理作用机制            | 有机化学、分析化学、植物化学等,研究天然产物的化学结构             | 以系统生物学、网络药理学为基础,从网络层面解析中药的整体作用特征     |
| 研究对象                                                                                                                              | 中药药效成分及其调控的生物通路/靶点               | 中药复方、单味药或提取物,重点关注其药理效应和毒性反应              | 中药/天然产物中的化学成分,提取、分离、纯化及结构鉴定             | 中药成分数据与疾病相关生物分子网络,重点关注成分-靶点-疾病网络     |
| 技术体系                                                                                                                              | 化学生物学技术:如基于活性的蛋白质组分析、点击化学、荧光标记等  | 经典药理学技术:动物模型、组织切片、行为学、分子生物学等             | 天然药物化学技术:提取、分离、纯化、结构解析等                 | 生物信息学与计算技术:数据库挖掘、网络构建与分析、分子对接等       |
| 研究目标                                                                                                                              | 科学诠释中医药理论,发现药物新靶点,阐明中药调控生命过程的规律  | 验证和阐明中药的传统功效,为临床应用提供现代科学依据,指导临床合理用药和新药研发 | 阐明中药物质基础,发现新化合物,为创新药物提供先导化合物,完善天然产物化学分类 | 揭示中药“多成分-多靶点-多通路”的整体作用机制,预测新适应证与潜在靶点 |

基于“清热利胆”理论,如清热利胆、利湿退黄类中药黄芩与猪胆,其核心活性成分野黄芩苷、猪去氧胆酸可从分子层面阐释中医“清热利胆”理论的科学内涵:野黄芩苷通过稳定水通道蛋白 8 促进胆汁稀释与流动,缓解胆汁淤积状态;猪去氧胆酸则借助 m6A 甲基化调控上调 ETS 变体转录因子 4 表达,发挥抗肝纤维化作用,二者协同作用,精准契合中医“清热利胆、化解肝胆湿热瘀滞”的功效核心,实现中医药理论与现代分子机制的直接关联<sup>[12-13]</sup>。

1.2 核心研究内容与范式

TCMCB 的研究内容已形成 4 大核心方向,且呈现“双向互哺”的研究,一方面,以中药活性成

分为探针,解析其作用靶点与机制,反哺中医药理论的现代化阐释;另一方面,基于中医药理论指导,发现新型生物靶点与生命调控规律,为现代生命科学提供新视角。中药活性成分的作用靶点与分子机制解析是学科的基础核心<sup>[14]</sup>。通过分子探针、无标记技术等手段,明确中药成分的直接作用靶点、结合位点及信号通路,如肉苁蓉中的松果菊苷靶向酪蛋白激酶 2 $\alpha'$ ,通过非经典激酶方式活化 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路发挥抗脑缺血作用<sup>[15]</sup>;苏木中的苏木酮 A 共价结合 IMPDH2 的 140 位半胱氨酸,实现对神经炎症的选择性抑制<sup>[8]</sup>。这些研究不仅揭示了中药活性成分的分子作用机制,也为理解其在中医药理论指导下的临床应用提供了科学依据。

中医药理论的生物学本质探究是 TCMCB 的特色所在。以药性明确的中药成分为工具,揭示“性味”“证候”等理论的分子基础,如苦味中药黄连中活性成分小檗碱通过激活心肌细胞苦味受体调控代谢,诠释“苦入心”<sup>[16]</sup>;辛味中药生姜中的姜烯醇激活瞬时受体电位香草酸亚型 1 受体调控炎症,阐明“辛散表邪”的科学内涵<sup>[17]</sup>。这些研究通过现代科学手段,为传统中医药理论提供了分子层面的证据,极大地提升了中医药理论的科学性和可信度。

新型药物靶点与先导结构发现是转化核心,依托中药临床疗效优势挖掘未被化学药物覆盖的靶点,如从中药中发现的泛素特异性蛋白酶 7(ubiquitin specific peptidase 7, USP7)、二酰甘油激酶  $\theta$  亚型等靶点,为“难成药”靶点提供了新思路<sup>[18-19]</sup>;同时基

于靶点优化中药成分结构,如绿原酸修饰后靶向流感病毒 PA 亚基,提升抗流感活性<sup>[20]</sup>。生命过程本质的探索是其拓展的方向,以中药活性分子为探针,揭示疾病发生发展的核心机制,白钢团队通过设计并合成了系列炔化活性分子探针,以跟踪和确定潜在的靶点<sup>[21]</sup>。

## 2 中药化学生物学核心技术与方法

靶点鉴定是中药化学生物学解析作用机制、支撑转化应用的核心环节。围绕中药多成分、多靶点的作用特点,现有研究已建立起多技术互补、多维度验证的靶点识别与确证体系,通过标记示踪、无标记表征、算法预测及功能验证的层层递进,实现从体外筛选到在体解析的完整技术链条,为中药活性成分作用靶点的精准识别提供可靠支撑(图 2)。

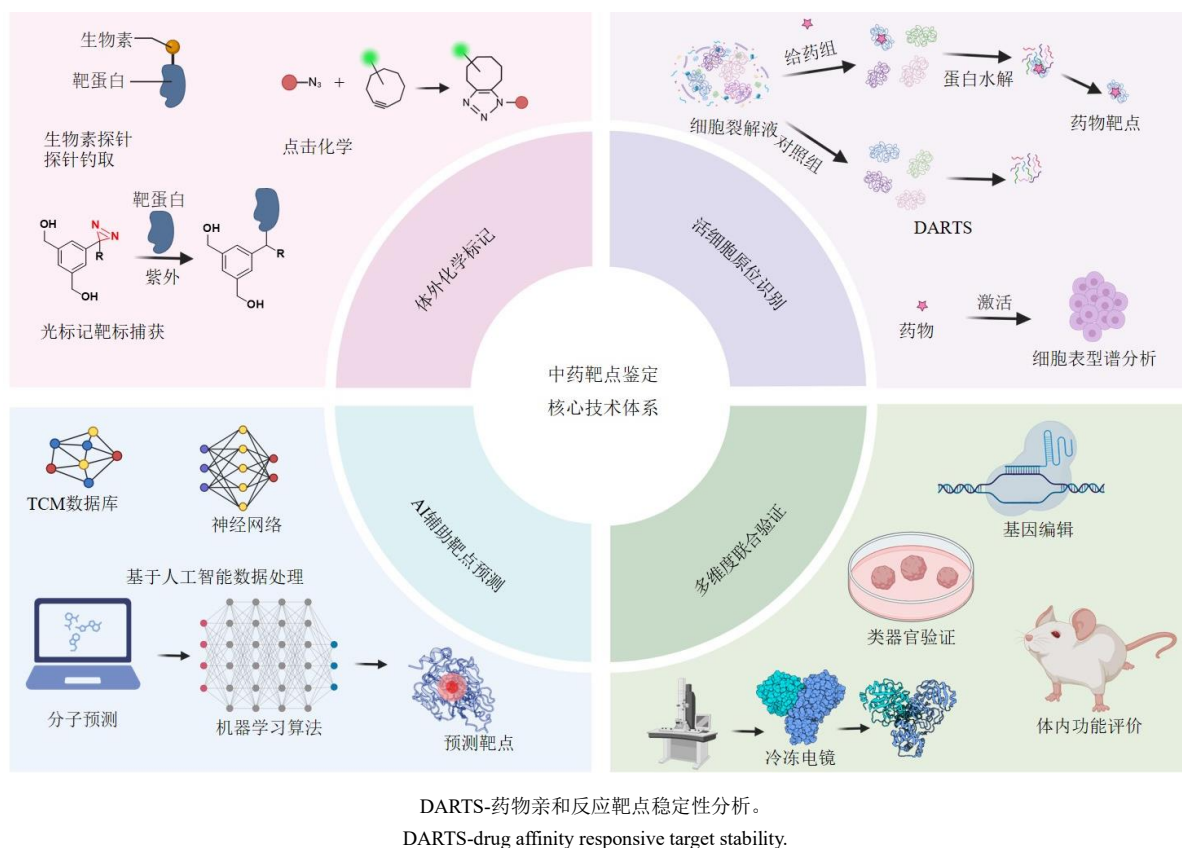


图 2 中药化学生物学靶点鉴定核心技术体系

Fig. 2 Core technology system for target identification in chemical biology of traditional Chinese medicine

### 2.1 跨尺度成分筛选与表征技术

中药成分的复杂性与多样性是 TCMCB 研究的基础,近年来技术突破主要集中在“全面覆盖、精准表征、微量富集”3 个方面。在成分分析领域,液质联用、核磁共振技术持续升级,结合二维液相色谱与高分辨质谱,实现了大、中、小极性成分的

同步分离与鉴定, Song 等<sup>[22]</sup>构建的在线“加压溶剂提取-湍流色谱-高效液相色谱”分析平台,省去离线前处理转移步骤,有利于提升不稳定中药成分在分析过程中的稳定性。针对超小分子(如  $H_2S$ 、短肽)的检测,超灵敏质谱结合稳定同位素标记技术已成为关键工具,可追踪代谢产物的动态分布与靶点修

饰谱；对于多糖、多肽等中分子，离子淌度质谱与核磁共振联用技术能够解析其构象变化，如黄芪多糖与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 受体结合的动态机制研究<sup>[23]</sup>。

在成分分离领域，高速逆流色谱 (high-speed counter-current chromatography, HSCCC) 与半制备高效液相色谱的联用技术成为主流，Xia 等<sup>[24]</sup>通过该技术从积雪草中快速分离积雪草酸、槲皮素等成分，质量分数达 98% 以上；膜分离技术凭借能耗低、保留活性成分的优势，在中药绿色制造中广泛应用，Wang 等<sup>[25]</sup>采用“超滤膜预处理+大孔树脂吸附”技术，有效提纯柴胡总皂苷，避免了提取物对树脂的污染。此外，合成生物学技术的介入突破了天然成分的供给瓶颈，如大肠杆菌合成绿原酸的产量已达 5g/L，解决了金银花中绿原酸含量低的问题<sup>[26]</sup>。

## 2.2 靶点鉴定技术

靶点鉴定是 TCMCB 的核心技术瓶颈，近年来逐步实现从“有标记”向“无标记”、从“体外”向“体内”的升级。在标记技术方面，生物素标记探针与点击化学仍是主流手段，Lei 等<sup>[27]</sup>构建生物素标记的灵芝酸 T 探针，成功“钩钓”出抗肝癌靶点丙酮酸羧化酶；四环辛炔-叠氮加成等点击化学中的无铜环加成反应，避免了金属催化的细胞毒性，适用于活体靶点标记，如用于睡茄内酯的磷酸甘油酸脱氢酶靶点鉴定<sup>[28]</sup>。

无标记技术的崛起显著提升了靶点鉴定的精准度，细胞热位移分析 (cellular thermal shift assay, CETSA)、DARTS 已成为常规验证手段<sup>[29-30]</sup>。如利用 CETSA 技术鉴定木菠萝中的活性成分香叶基柚皮素的靶点为细胞质非受体蛋白酪氨酸磷酸酶<sup>[31]</sup>；热蛋白质组分析 (thermal proteome profiling, TPP) / CETSA 组合技术成功解析苦参中苦参素的靶点为可溶性环氧化物水解酶。更值得关注的是，近年来发展的靶点响应性及性谱技术与细胞表型组学技术，能够在活细胞水平揭示药物靶点，如细胞全景绘制技术通过构建“表型指纹”，预测中药成分的潜在靶点<sup>[32]</sup>。

针对中药复方的多靶点鉴定，创新技术不断涌现。Zhao 等<sup>[33]</sup>基于光交联策略，将中药成分键合于纳米颗粒表面，从野菊花提取物中鉴定出泛素结合酶 E2I、过氧化还原蛋白 6 等 6 个抗炎靶点；金纳米颗粒光交联技术则从苏木提取物中捕获 13 个神

经保护靶点，为复方“多成分-多靶点”机制解析提供了工具<sup>[34]</sup>。此外，依托中药药数据库与经典网络药理学研究策略，整合“成分-靶点-通路”多维数据可高效开展中药复方靶点挖掘，已有研究借助该思路筛选得到摩罗丹干预慢性萎缩性胃炎的 73 个潜在作用靶点<sup>[35-37]</sup>。

## 2.3 机制解析与验证技术

靶点鉴定后的机制验证，需结合多学科技术实现“从分子到整体”的系统阐释<sup>[38]</sup>。在分子层面，结构生物学技术如冷冻电镜已成为解析中药成分-靶点互作模式的关键工具，能够精准定位结合位点，如黄芩素与 STAT1/4 的结合位点鉴定；蛋白质组学与代谢组学联用技术则可揭示靶点下游的信号网络，如健心颗粒中的活性物质通过调控磷酸丙糖异构酶 1、乳酸脱氢酶 B 等靶点影响能量代谢通路，发挥抗心力衰竭作用<sup>[11,39]</sup>。

在细胞与动物层面，类器官芯片与模式生物模型的应用日益广泛。器官芯片与类器官技术已被用于构建心肌损伤及炎症相关的体外模型，并逐渐应用于中药及天然产物活性成分的功能评价研究。已有成分分析表明，保元汤中含有人参皂苷等多种皂苷类成分，而相关药理研究证实皂苷类化合物具有抗炎和心肌保护作用，提示其可能是保元汤发挥心脏保护效应的重要物质基础之一<sup>[40]</sup>；斑马鱼模型凭借样品用量少、高通量的优势，已建立 30 余个疾病模型，用于中药成分的活性筛选与毒性评价，如补骨脂素的发育毒性通过斑马鱼模型得到验证<sup>[41-42]</sup>。成簇的规律间隔的短回文重复序列蛋白 9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9, CRISPR/Cas9) 等基因编辑技术则用于靶点验证，通过敲除或过表达靶点基因，明确中药成分的作用依赖性，如敲除 *IMPDH2* 基因后，苏木酮 A 的抗神经炎症活性显著减弱，证实该靶点的核心作用<sup>[8]</sup>。

## 2.4 技术选型与应用策略

不同研究需求对应不同的技术组合，例如低含量成分分离可采用“HSCCC-半制备高效液相色谱联用+人工智能优化工艺”，弱结合靶点鉴定适合“CETSA/DARTS 联用+蛋白质芯片”，复方多成分机制解析则推荐“光交联策略+多组学联用”<sup>[43-45]</sup>。技术应用需注意避免单一技术的局限性，如生物素探针可能导致成分活性改变，需结合无标记技术交叉验证；体外筛选的靶点需通过类器官或动物模型

验证体内功能,如高三尖杉酯碱在体外结合多种 RNA 结合蛋白,但体内仅尤文肉瘤 RNA 结合蛋白 1 (ewing sarcoma RNA binding protein 1, EWSR1) 为关键靶点<sup>[46]</sup>。

### 3 中药化学生物学的主要应用领域

TCMCB 以活性成分与生物靶点的相互作用为核心,围绕中医药现代化关键科学问题,已在中药质量控制、复方配伍机制、安全性评价、创新药物研发及民族药挖掘等方面形成系统应用。依托靶点鉴定、通路解析与多组学整合等关键技术,中药化学生物学为中药质量标准提升、配伍规律科学阐释、毒性机制阐明、新药创制及民族药现代化提供了坚实的技术支撑与研究模式。

#### 3.1 中药质量控制与评价

传统中药质量控制多依赖成分含量测定,TCMCB 技术推动其向“活性导向”转变。基于“成分-靶点结合能力”的生物活性指纹图谱已成为研究热点,如连翘苷靶向 TLR4 的指纹图谱,能够同时评价成分含量与生物活性<sup>[47]</sup>;针对复方的质量控制,通过鉴定核心靶点群的活性贡献,建立“多成分协同活性评价标准”,如小青龙汤以磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路为核心,制定槲皮素、木犀草素等成分的比例控制标准<sup>[48]</sup>。此外,中药炮制机制的研究也得益于 TCMCB,如大黄炮制后活性成分靶点的变化,为炮制工艺优化提供了科学依据<sup>[49]</sup>。

#### 3.2 中药复方配伍机制解析

复方是中医药的核心特色,TCMCB 为“君臣佐使”理论提供了分子层面的证据。复方黄黛片的研究表明,君药雄黄中的硫化砷促进早幼粒细胞白血病-维甲酸受体  $\alpha$  (promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor  $\alpha$ , PML-RAR $\alpha$ ) 融合蛋白降解,臣药青黛中的靛玉红与佐使药丹参中的丹参酮 II<sub>A</sub> 增强其作用,三者协同靶向凋亡通路,诠释了“君臣佐使”的协同机制<sup>[50]</sup>;化湿败毒颗粒的研究表明,其中鱼腥草含有的槲皮素与严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型,甘草含有的甘草异黄酮与病毒 RdRp 等关键蛋白具有预测性结合潜力,并可能发挥抗炎、抗病毒的协同作用机制<sup>[4]</sup>。小青龙汤的靶点群分析显示,其中活性成分通过 Akt1、血管内皮生长因子 A、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等核心靶点调控 PI3K/Akt 通路,在肺部感染、慢性支

气管炎等不同疾病中呈现靶点群的特异性差异,体现了“异病同治”的分子基础,不同疾病共享核心通路,中药通过多靶点协同调控实现整体治疗<sup>[51]</sup>。

#### 3.3 中药毒理学研究与安全性评价

TCMCB 技术为中药毒性机制解析与风险控制提供了工具。马兜铃酸的毒性研究表明,其靶向肾小管上皮细胞线粒体酶,导致氧化应激损伤,为临床禁用提供了科学依据<sup>[52]</sup>;补骨脂素通过引起斑马鱼胚胎氧化应激与能量代谢紊乱,表现出发育毒性,提示临床需控制剂量<sup>[53]</sup>。此外,中药配伍禁忌的机制也得到阐释,如十八反中部分成分通过干扰靶点结合发挥毒性,为临床合理用药提供了参考<sup>[54]</sup>。

#### 3.4 创新药研发与临床转化

TCMCB 驱动的创新药研发已形成“靶点发现-成分优化-临床验证”的完整链条。在原创靶点药物研发方面,基于 IMPDH2 靶点开发的抗炎药物、基于 USP7 靶点的神经退行性疾病药物,均已进入临床前研究<sup>[8,18]</sup>;在中药现代化与新药研发过程中,基于活性成分的靶点导向改造和复方的二次开发正成为重要研究方向。已有研究表明,黄芩素及其相关黄酮类化合物能够调控 Janus 激酶/STAT 等炎症相关信号通路,在多种体内外模型中表现出显著的生物活性,为其作为候选分子开展结构优化与靶点导向的药物化研究提供了实验基础<sup>[11]</sup>;同样复方黄黛片已在急性早幼粒细胞白血病的临床研究中证实具有明确疗效,其多成分协同作用通过靶向 PML-RAR $\alpha$  及其下游细胞死亡和炎症信号网络发挥整体治疗效应,相关机制研究提示,通过靶点网络分析指导复方配伍与作用优化,是推动经典方剂向现代药物转化的可行路径<sup>[3]</sup>。此外,中药超分子的研发成为新方向,齐墩果酸自组装纳米胶束靶向 20S 蛋白酶体  $\alpha 6$  亚基,激活蛋白酶体功能诱导肿瘤焦亡<sup>[55]</sup>;桃仁-红花碳点通过维持血脑屏障完整性,发挥神经保护作用,为纳米药物开发提供了新思路<sup>[56]</sup>。

#### 3.5 民族药与民间药开发

TCMCB 为民族药的现代化研究提供了范式,藏药雪莲花的活性成分靶点鉴定、蒙药牛舌草总黄酮通过 PI3K/Akt 通路发挥心肌保护作用,均体现了学科的普适性<sup>[57-58]</sup>。通过挖掘民族药的独特疗效,发现新型靶点与成分,如雪莲花是藏医和维吾尔医中用于治疗风湿及炎症性疾病的代表性民族药,现代药理研究表明其富含黄酮、多酚等活性成分,可

显著抑制核因子- $\kappa$ B、PI3K/丝裂原活化蛋白激酶等炎症相关信号通路,降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子水平,并在关节炎模型中显示出明确的抗炎疗效<sup>[59]</sup>。该研究实例说明,从民族药传统疗效出发进行系统性挖掘,有助于识别关键活性成分及其作用通路,从而为疾病的新靶点发现与药物研发提供重要线索。

## 4 中药化学生物学面临的挑战

### 4.1 成分体系复杂与供给瓶颈

中药成分体系的极端复杂性不仅体现为单味药材含数百至数千种化学实体,更核心的瓶颈在于成分间的协同/拮抗作用网络尚未明晰,及微量活性成分的精准捕获与活性验证难题。这种复杂性直接导致研究中“活性成分-靶点”关联的假阳性率偏高,而珍稀药材的资源依赖性,进一步限制了基础研究的深度推进与产业化转化。要突破这一困境,需构建“解析-制备-富集”三位一体的跨学科技术体系:在成分解析层面,可融合量子化学计算与高分辨质谱成像技术,预测并验证中药成分间的超分子相互作用,从分子层面厘清成分网络的构成规律,避免单一成分研究的局限性,有望实现中药复杂体系中微量活性成分的精准识别和相互作用模式的解析;在供给保障层面,应推动合成生物学与定向进化技术的深度耦合,通过改造微生物底盘细胞的代谢通路,结合 CRISPR/Cas9 介导的基因编辑与自适应实验室进化技术,实现活性成分的高效合成;在微量成分富集层面,可借鉴纳米医学的理念,构建靶向性分子印迹纳米材料,利用“锁钥识别”原理特异性捕获微量活性成分。

### 4.2 靶点发现与验证的精准性难题

中药靶点研究的核心痛点在于“体外筛选结果与体内真实作用的脱节”,及“直接靶点与间接调控靶点的混淆”。生物碱的多构象特性易导致生物素探针等传统技术出现假阳性结合,而体外高亲和力结合的靶点,在体内复杂微环境中可能因细胞类型特异性、信号通路串扰等因素丧失功能性,高三尖杉酯碱体外结合多种 RNA 结合蛋白但体内仅 EWSR1 为关键靶点的案例<sup>[46]</sup>。解决这一问题的关键在于构建“多维度、动态化、在体原位”的验证体系:(1)推动无标记技术与单细胞空间多组学的融合,利用 TPP/CETSA 技术结合单细胞转录组、蛋白质组测序,精准定位不同细胞亚群中中药成分的特异性靶点,避免群体细胞研究的平均化误差;

(2)发展生物正交化学与活体成像技术的联用策略,通过设计光激活型生物正交探针,在活体动物体内实现中药成分-靶点结合事件的实时、原位追踪,明确靶点在组织器官中的空间分布与动态作用过程;(3)引入系统生物学的网络调控理念,构建“成分-靶点-通路-表型”的多层级验证网络,通过 CRISPR 介导的基因敲除/激活文库筛选核心靶点,结合蛋白质相互作用网络分析明确直接靶点与下游调控靶点的层级关系,再利用患者来源的类器官模型验证靶点的临床相关性,形成从分子到临床的完整证据链。

### 4.3 临床转化障碍

中药活性成分的临床转化进程面临着“成药性缺陷”与“评价体系冲突”的双重障碍。多数中药成分存在理化性质不佳的问题,如羟基酚醇的低熔点、高吸湿性,以及丹参酮 II<sub>A</sub> 的低水溶性,导致制剂开发难度大、生物利用度低<sup>[60-61]</sup>;而美国食品药品监督管理局等国际监管机构沿用的“单成分-单靶点”评价范式,与中药“多成分-多靶点-协同调控”的核心特性存在结构性张力,成为国际化的主要壁垒<sup>[62]</sup>。突破这一困境需从“成药性优化”与“评价体系创新”2 个维度发力:在成药性改善方面,应融合材料科学与药剂学的前沿技术,开发智能递药系统,例如构建响应性纳米胶束,利用肿瘤微环境的 pH 值、酶浓度差异实现中药成分的靶向释放,同时通过共晶技术调控成分晶型,提升稳定性与溶解性;更具前瞻性的思路是借鉴“模块化药物”理念,将中药中具有协同作用的多种活性成分进行模块化修饰,构建“多靶点协同递药模块”,实现多种成分在体内的同步释放与协同作用。在国际化评价体系构建方面,应摒弃“被动适配”思维,推动“中西融合”的评价标准创新,联合国内外监管机构与科研团队,构建“多成分定性定量-靶点网络验证-真实世界研究”的三维评价体系,利用真实世界研究数据补充临床试验的局限性,证明中药的整体疗效;同时,大力推进“中药反向化学生物学”研究,从中药中挖掘具有独特作用机制的新型靶点。

## 5 结语与展望

TCMCB 历经 20 余年发展,已从概念提出阶段成长为兼具理论深度与应用价值的成熟学科。其核心贡献在于:通过跨尺度成分解析,揭示了中药药效物质的多样性与协同性;通过靶点鉴定与机制阐释,为中医药理论提供了分子证据;通过创新药研

发与质量控制,推动了中医药的产业化与国际化。近 10 年的标志性成果,从苏木酮 A 靶向 IMPDH2 到松果菊苷激活 Wnt 通路,从复方黄黛片的协同机制到中药超分子的创新应用,充分证明了 TCMCB 作为“中医药探讨生命本质有力工具”的核心价值。

未来,TCMCB 将向“多维度、跨尺度、临床导向”持续突破。在研究对象上,将全面覆盖超小分子、中分子与超分子聚集体,建立“跨物理尺度成分-生物学功能”的关联理论;在技术方法上,无标记技术、在体原位示踪技术将成为主流,人工智能与大语言模型将助力靶点预测与机制解析;在理论阐释上,将结合空间转录组与类器官模型,揭示“性味归经”“异病同治”的分子机制,推动中医药理论从经验描述向机制驱动转变;在应用转化上,“中药反向化学生物学”将成为核心方向,基于中药特色靶点开发原创药物,同时依托靶点群优化复方配比,打造多靶点药物;在学科建设上,将构建自主知识产权技术平台与全球传统药物靶点数据库,推动 TCMCB 研究标准的国际化。

中医药作为我国的原创性知识体系,其现代化进程需要学科交叉的创新思维与技术支撑。TCMCB 的发展不仅为中医药的科学认同提供了关键证据,更为现代生命科学与新药研发提供了独具特色的研究模式。未来,随着技术的不断突破与体系的逐步完善,中医药有望以更加科学的面貌走向世界,为全球健康领域做出更大贡献。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王宏蔚, 吴智兵, 杨敏, 等. 桂枝汤现代药理作用研究概况 [J]. 江苏中医药, 2020, 52(12): 85-89.
- [2] 孙凯滨, 孙蓉. 基于网络药理学研究模式的柴胡桂枝汤治疗胃溃疡与癫痫的异病同治分析 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5178-5186.
- [3] Wang L, Zhou G B, Liu P, *et al.* Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula *Realgar-Indigo naturalis* as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(12): 4826-4831.
- [4] Xu H Y, Li S F, Liu J Y, *et al.* Bioactive compounds from Huashi Baidu Decoction possess both antiviral and anti-inflammatory effects against COVID-19 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(18): e2301775120.
- [5] Liu M S, Jiang Y H. Encounter of Chinese medicine and modern Western medicine in China [J]. *Chin Med Cult*, 2025, 8(3): 225-227.
- [6] Shen H Y, Nourmohammadi S, Zhou Y, *et al.* Validating the target functions and synergistic multi-target, multi-pathway action mode of Compound Kushen Injection using CRISPR/Cas [J]. *bioRxiv*, 2026, 159: 158598.
- [7] 曾克武, 姜勇, 王晶, 等. 中药化学生物学: “中药化学”与“生物学”交叉形成的新兴学科 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 849-860.
- [8] 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.
- [9] Chen J H, Zhang Q, Guo J N, *et al.* Single-cell transcriptomics reveals the ameliorative effect of rosmarinic acid on diabetic nephropathy-induced kidney injury by modulating oxidative stress and inflammation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(4): 1661-1676.
- [10] Wang B Y, Pan B Y, Zhang T Y, *et al.* Transfer learning and permutation-invariance improving predicting genome-wide, cell-specific and directional interventions effects of complex systems [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(46): e09456.
- [11] Ahn H, Kim H, Yoon Y, *et al.* Scutellarein attenuates cancer *Cachexia*-induced muscle atrophy via targeted inhibition of the JAK/STAT pathway [J]. *J Adv Res*, 2026, 82: 1083-1098.
- [12] Huo X K, Yu Z L, Zhao F, *et al.* Hepatocyte aquaporin 8-mediated water transport facilitates bile dilution and prevents gallstone formation in mice [J]. *J Hepatol*, 2025, 82(3): 464-479.
- [13] Xue X Y, Liu R P, Cai Y J, *et al.* Hyodeoxycholic acid ameliorates cholestatic liver fibrosis by facilitating m6A-regulated expression of a novel anti-fibrotic target ETV4 [J]. *J Hepatol*, 2025, 83(1): 52-69.
- [14] 苏锦英, 袁敏, 张亭立, 等. 中医药现代化内涵与战略路径思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(5): 1125-1131.
- [15] Zeng K W, Wang J K, Wang L C, *et al.* Small molecule induces mitochondrial fusion for neuroprotection via targeting CK2 without affecting its conventional kinase activity [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6: 71.
- [16] Cui G L, Wang M L, Li X F, *et al.* Berberine in combination with evodiamine ameliorates gastroesophageal reflux disease through TAS2R38/TRPV1-mediated regulation of MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways and macrophage polarization [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156251.
- [17] Cheng X L, Ruan Y L, Dai J Y, *et al.* 8-Shogaol derived from dietary ginger alleviated acute and inflammatory pain by targeting TRPV1 [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155500.
- [18] Zhang X W, Feng N, Liu Y C, *et al.* Neuroinflammation

- inhibition by small-molecule targeting USP7 noncatalytic domain in for neurodegenerative disease therapy [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(32): eabo0789.
- [19] Zheng Z G, Xu Y Y, Liu W P, *et al.* Discovery of a potent allosteric activator of DGKQ that ameliorates obesity-induced insulin resistance via the Sn-1,2-DAG-PKC $\epsilon$  signaling axis [J]. *Cell Metab*, 2025, 37(5): 1235-1236.
- [20] Li L, Chang S H, Xiang J F, *et al.* Screen anti-influenza lead compounds that target the PAc subunit of H5N1 viral RNA polymerase [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e35234.
- [21] Chi F Y, Zhang M, Han Y M, *et al.* Covalent modulation of mPGES1 activity via  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehyde group: Implications for downregulating PGE<sub>2</sub> expression and antipyretic response [J]. *Chin Chem Lett*, 2025, 36(4): 109913.
- [22] Song Q Q, Li J, Liu X, *et al.* Home-made online hyphenation of pressurized liquid extraction, turbulent flow chromatography, and high performance liquid chromatography, *Cistanche deserticola* as a case study [J]. *J Chromatogr A*, 2016, 1438: 189-197.
- [23] Wang B, Wu B L, Ma Y J, *et al.* *Astragalus* polysaccharides: Structure-immunomodulation relationships, multi-target pharmacological activities, and cutting-edge applications in immune modulation [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1714898.
- [24] Xia B B, Li Y L, Liu Y, *et al.* Rapid separation of asiatic acid, quercetin, and kaempferol from traditional Chinese medicine *Centella asiatica* (L.) urban using HSCCC-semi-prep-HPLC and the assessment of their potential as fatty acid synthase inhibitors [J]. *Int J Anal Chem*, 2023, 2023: 7769368.
- [25] Wang R H, Liu H B, Tang Z S, *et al.* Effect of the total saponins of *Bupleurum chinense* DC. water extracts following ultrafiltration pretreatment on macroporous resin adsorption [J]. *Molecules*, 2024, 29(21): 5153.
- [26] Wang L, Wang H J, Chen J B, *et al.* Efficient production of chlorogenic acid in *Escherichia coli* via modular pathway and cofactor engineering [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(41): 15204-15212.
- [27] Lei B, Zhang M J, Shi X R, *et al.* Ganoderic acid T, a novel activator of pyruvate carboxylase, exhibits potent anti-liver cancer activity [J]. *Metabolism*, 2025, 170: 156321.
- [28] Chen C, Zhu T Y, Liu X Q, *et al.* Identification of a novel PHGDH covalent inhibitor by chemical proteomics and phenotypic profiling [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 246-261.
- [29] Tu Y B, Tan L H, Tao H X, *et al.* CETSA and thermal proteome profiling strategies for target identification and drug discovery of natural products [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154862.
- [30] Ren Y S, Li H L, Piao X H, *et al.* Drug affinity responsive target stability (DARTS) accelerated small molecules target discovery: Principles and application [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 194: 114798.
- [31] Jin Y N, Yoon Y J, Jeon Y J, *et al.* Geranylneringenin (CG902) inhibits constitutive and inducible STAT3 activation through the activation of SHP-2 tyrosine phosphatase [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 142: 46-57.
- [32] Bray M A, Singh S, Han H, *et al.* Cell painting, a high-content image-based assay for morphological profiling using multiplexed fluorescent dyes [J]. *Nat Protoc*, 2016, 11(9): 1757-1774.
- [33] Zhao M M, Yao L, Zhang X W, *et al.* Global identification of the cellular targets for a multi-molecule system by a photochemically-induced coupling reaction [J]. *Chem Commun*, 2021, 57(28): 3449-3452.
- [34] Yao L, Liao M, Wang J K, *et al.* Gold nanoparticle-based photo-cross-linking strategy for cellular target identification of super complex molecular systems [J]. *Anal Chem*, 2022, 94(7): 3180-3187.
- [35] 翁锚涛, 黎峥, 侯文静, 等. 基于网络药理学探讨摩罗丹治疗慢性萎缩性胃炎的分子机制 [J]. *中医临床研究*, 2023, 15(21): 15-22.
- [36] 陈锦, 何琳俐, 高颖, 等. 摩罗丹浓缩丸通过 TNF/PI3K/Akt 信号通路治疗慢性萎缩性胃炎 [J]. *数理医药学杂志*, 2024, 37(11): 823-830.
- [37] Lou N, Zhai M Y, Su Z Q, *et al.* Pharmacodynamics and pharmacological mechanism of Moluodan concentrated pill in the treatment of atrophic gastritis: A network pharmacological study and *in vivo* experiments [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 116937.
- [38] Chen X, Wang Y T, Ma N, *et al.* Target identification of natural medicine with chemical proteomics approach: probe synthesis, target fishing and protein identification [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 72.
- [39] Chen Y Z, Chen H, Zhang L T, *et al.* Mechanism of Jianxin Granules in the treatment of heart failure based on proteomics and metabolomics [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 165.
- [40] 李淑慧, 王雅, 田军, 等. 古代经典名方保元汤的药效物质基础及其分子水平机制的研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(21): 6971-6987.
- [41] Modarresi Chahardehi A, Arsad H, Lim V. Zebrafish as a successful animal model for screening toxicity of medicinal plants [J]. *Plants*, 2020, 9(10): 1345.

- [42] 赵竟成, 李治建, 霍仕霞, 等. 基于斑马鱼模型的补骨脂不同炮制品水提物急性毒性及肝毒性差异比较 [J]. 中草药, 2024, 55(1): 101-113.
- [43] Zheng Z J, Wang X, Liu P L, *et al.* Semi-preparative separation of 10 caffeoylquinic acid derivatives using high speed counter-current chromatography combined with semi-preparative HPLC from the roots of burdock (*Arctium lappa* L.) [J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 429.
- [44] Chen X, Wang Y T, Ma N, *et al.* Target identification of natural medicine with chemical proteomics approach: Probe synthesis, target fishing and protein identification [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5: 72.
- [45] Zhang H W, Lv C, Zhang L J, *et al.* Application of omics- and multi-omics-based techniques for natural product target discovery [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111833.
- [46] Liu T T, Chen L T, Pei X Y, *et al.* Homoharringtonine suppresses acute myeloid leukemia progression by orchestrating EWSR1 phase separation in an m6A-YTHDF2-dependent mechanism [J]. *iMeta*, 2025, 4(6): e70089.
- [47] Wang J, Xue X Y, Zhao X T, *et al.* Forsythiaside A alleviates acute lung injury by inhibiting inflammation and epithelial barrier damages in lung and colon through PPAR- $\gamma$ /RXR- $\alpha$  complex [J]. *J Adv Res*, 2024, 60: 183-200.
- [48] 王蓉蓉, 王楚楚, 徐琦, 等. 基于整合药理学模式探究小青龙汤防治高原肺水肿的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(8): 137-148.
- [49] 康朝霞, 孙娥, 郭舒臣, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 研究掌叶大黄酒蒸前后的化学成分变化 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5033-5049.
- [50] Li R B, Xue C Y, Pan Y M, *et al.* Research on different compound combinations of *Realgar-Indigo naturalis* formula to reverse acute promyelocytic leukemia arsenic resistance by regulating autophagy through mTOR pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117778.
- [51] 傅钰, 邓欣祺, 陈恒, 等. 基于 TPP-MS 高通量靶点筛选技术的小青龙汤改善呼吸道疾病作用机制及潜在新功效研究 [J]. 中国现代中药, 2025, 27(4): 674-684.
- [52] 杨立国, 乌日拉嘎, 萨其拉吐, 等. 中药肾毒性成分及其毒性机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7934-7952.
- [53] Xia Q, Wei L Y, Zhang Y, *et al.* Psoralen induces developmental toxicity in zebrafish embryos/larvae through oxidative stress, apoptosis, and energy metabolism disorder [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1457.
- [54] 樊启猛, 贺鹏, 李海英, 等. 基于超分子“印迹模板”整合分析中药“十八反”配伍禁忌 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2777-2784.
- [55] Luo Q W, Yao L, Li L, *et al.* Inherent capability of self-assembling nanostructures in specific proteasome activation for cancer cell pyroptosis [J]. *Small*, 2023, 19(9): 2205531.
- [56] Luo W K, Zhang L L, Li X X, *et al.* Green functional carbon dots derived from herbal medicine ameliorate blood: Brain barrier permeability following traumatic brain injury [J]. *Nano Res*, 2022, 15(10): 9274-9285.
- [57] 苗莉娟, 丁文欢, 张英杰, 等. 天山雪莲抗肿瘤的活性成分与作用机制研究进展 [J]. 中国现代医药杂志, 2025, 27(7): 60-64.
- [58] Wang S B, Zhao Y, Song J K, *et al.* Total flavonoids from *Anchusa italica* Retz. Improve cardiac function and attenuate cardiac remodeling post myocardial infarction in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112887.
- [59] Gong G W, Xie F, Zheng Y Z, *et al.* The effect of methanol extract from *Saussurea involucreata* in the lipopolysaccharide-stimulated inflammation in cultured RAW264.7 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 251: 112532.
- [60] Zhu B Q, Xia M Y, Ding Z F, *et al.* Enhancing physical and chemical stability of hygroscopic hydroxytyrosol by cocrystal formation [J]. *Int J Pharm*, 2023, 646: 123470.
- [61] Hao H P, Wang G J, Cui N, *et al.* Pharmacokinetics, absorption and tissue distribution of tanshinone II<sub>A</sub> solid dispersion [J]. *Planta Med*, 2006, 72(14): 1311-1317.
- [62] Chen Q, Cheng H J, Bian Z X, *et al.* Regulatory frameworks and evidence requirements for traditional, complementary and integrative medicines; Australia, Canada, China, Republic of Korea, the United States of America and the European Union [J]. *Bull World Health Organ*, 2025, 103(11): 696-707C.

[责任编辑 赵慧亮]