# 基于化学生物学的中药药性–药效关联机制研究策略

白 钢*, 侯媛媛, 姜 民, 高 洁, 张 曼, 刘文娟

(南开大学药学院, 天津市分子药物重点实验室, 药物化学生物学国家重点实验室, 天津 300353)

**摘要**: 中医理论以整体观为核心, 药性与药效分别从不同层面阐释了中药的作用规律。然而, 传统药性理论与现代药效研究存在割裂, 亟需通过多学科手段揭示其科学关联。本文综述了基于系统生物学方法解析药性关联核心网络模块, 采用化学生物学技术诠释药效成分与靶点互作机制的案例, 并提出基于临床特色优势, 通过系统论与还原论相结合的“中药性效化学生物学”研究范式, 借助分子探针示踪鉴定、多组学分析及网络预测, 动态揭示药性调控网络, 突破单一靶点、药效研究局限, 构建“整体–局部”互证框架。这种双重方法论为解决医学难题提供了重要的切入点, 有助于实现从现象到本质、从模糊到精准的跨越, 并为诠释药性与药效的本质提供了可资借鉴的研究路径。同时通过完善药性理论评价体系, 构建“性–效–物”关联体系, 突破中药质量控制瓶颈, 凸显化学生物学在中药创新研究中的核心价值。

**关键词**: 药性; 药效; 化学生物学; 系统生物学; 质量标志物

**中图分类号**: R285 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)01-0011-10

# Research strategies on the correlation mechanism between the properties and effects of traditional Chinese medicine based on chemical biology

BAI Gang*, HOU Yuan-yuan, JIANG Min, GAO Jie, ZHANG Man, LIU Wen-juan

(*College of Pharmacy and Tianjin Key Laboratory of Molecular Drug Research, State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, Nankai University, Tianjin 300353, China*)

**Abstract**: The theory of traditional Chinese medicine (TCM) is fundamentally grounded in a holistic perspective, wherein the properties and effects of crude drugs illustrate its action mechanisms at different levels. However, a notable discrepancy persists between the traditional theory of drug properties and modern research on drug efficacy, highlighting the need for interdisciplinary approaches to elucidate their scientific connections. This article reviews research approaches and case studies that utilize systems biology methods to analyze the core network and key modules of drug properties, as well as employ chemical biology techniques to elucidate the interaction mechanisms between active components and their targets. Herein, a chemobiological research paradigm integrating systems theory with reductionism was proposed, leveraging the unique advantages of TCM and its properties and effects. By integrating molecular probe tracing and identification, multi-omics analysis, network prediction, and dynamic regulatory network interpretation of drug properties, this approach overcomes the limitations of single-target or efficacy research and establishes a framework for mutual validation between "the whole" and "the part". The dual methodology serves as a critical entry point for tackling medical challenges, facilitating a transition from observing phenomena to uncovering essence and from dealing with ambiguity to

收稿日期: 2025-05-07; 修回日期: 2025-06-11.
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82474198, 82274184).
*通讯作者 Tel / Fax: 86-22-23506792, E-mail: gangbai@nankai.edu.cn
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0520

achieving precision. This approach effectively illuminates the fundamental nature of the medicinal properties and pharmacodynamic effects. Simultaneously, by refining the evaluation system for TCM property theories and constructing a "properties-effects-compositions" correlation framework, the bottleneck in quality control of TCM can be effectively addressed, thereby highlighting the critical role of chemical biology in driving innovative research in TCM.

**Key words**: medicinal property; pharmacodynamic effect; chemical biology; systems biology; quality marker

药性理论作为中医药理论体系的关键组成部分, 涵盖了四气、五味、归经、升降浮沉等特性。药性是药物对机体作用的宏观概括及其表达形式, 而药效则是指中药在临床实践中所体现的具体治疗效果, 通常需要借助现代药理学研究方法加以验证和阐释。药效是药性的具体体现, 药性是对药效的提炼总结。然而, 药性与药效并非完全对应, 部分药物的药性与某些药效存在关联, 但也有一些药物的特殊功效尚无法直接从药效中推导得出。以系统观为指导, 注重联系性、动态性和整体性, 通过整合物质基础、作用靶标及生物学效应等关键要素, 构建多学科交叉的药性表征方法, 能够更深入地揭示药性的科学内涵[1]。近年来, 活性天然产物的化学生物学研究取得了显著进展[2]。基于中药的化学生物学研究, 不仅旨在揭示关键药效成分的作用靶标, 阐明其与靶点之间的相互作用机制, 还应系统地探究与药性理论相关的生物学效应及其内在本质规律。从系统生物学到化学生物学的研究策略, 为揭示药性与药效之间的关系以及阐释其中的科学内涵提供了有效的研究路径[3]。关注中药“性–效–物”的化学生物学关联, 不仅有助于促进中医药理论的传承与发展, 还能够为中药的临床应用以及质量控制提供坚实的科学依据。

## 1 药效是药性的具体表现形式, 药效成分则是其发挥功效的核心要素

药效是指中药对机体产生的直接或间接的生理作用, 是药性的具体表现, 通常通过现代药理学研究来确定。药效的研究侧重于从化学成分、作用机制等方面揭示药物的作用原理, 强调药物在体内的动态过程和与生物靶点的相互作用。如速效救心丸具有祛瘀止痛、行气活血的功效。方中主药川芎药性辛温, 有活血祛瘀之功效, 辅以归心经之冰片芳香走窜, 通窍止痛。临床研究发现, 速效救心丸能够有效扩张冠状动脉从而改善心肌供血。通过整合临床数据、差异蛋白组学和化学生物学研究, 揭示钙离子/钙调素依赖型蛋白激酶 II ($Ca^{2+}$/calmodulin-dependent protein kinases II, CaMKII) 是速效救心丸发挥扩血管作用的关键靶点蛋白之一。其中, 川芎所含的苯酞类挥发油成分是其调控 CaMKII 的药效物质基础, 如关键药效成分藁本内酯的细胞色素 P450 家族 (cytochrome P450, CYP450) 酶代谢物 6,7-环氧藁本内酯可通过与胸主动脉血管平滑肌细胞中CaMKII的Cys116残基发生共价结合, 有效抑制CaMKII自磷酸化的激活及其下游效应分子肌球蛋白轻链 (myosin light chain, MLC) 的磷酸化, 从而实现胸主动脉扩张并增加心输出量[4]。这种共价抑制模式不仅具有更持久的作用时间、更低的给药剂量或频率, 也能通过多靶点联合效应克服单靶蛋白的耐药突变, 更好地发挥治疗作用[5]。同时, 冰片中的右旋龙脑通过作用于冷刺激感受器的瞬时受体阳离子通道蛋白 M8 (transient receptor potential cation channel M8, TrpM8), 促使通道开放诱导 $Ca^{2+}$ 内流, 从而引起细胞间隙扩大, 增加肠道通透性, 促进药效分子吸收及靶器官富集, 实现协同增效的效果。通过质谱成像技术可对这一“引经”过程进行可视化表征[6]。

中药的药性 (四气、五味、归经、升降浮沉等) 是古代医家基于长期临床实践总结出的药物作用性质与规律, 其与药物的具体功效 (解表、清热、泻下、活血等) 存在密切关联, 构成了理解和运用中药的核心理论基础。然而, 这种对应关系并非绝对或线性可推导, 药性理论难以完全涵盖所有药物的具体功效, 尤其是某些药物的关键性或特殊疗效。麻黄的平喘作用是其核心价值之一, 然而其宣肺平喘的功效却难以单纯从药性理论中直接推导[7]。现代研究表明, 其有效成分麻黄碱是一种 $\beta$ 肾上腺素受体 (adrenergic receptor, AR) 的非选择性激动剂, 可通过激活 $\beta$2 受体松弛支气管平滑肌, 从而缓解哮喘症状; 同时, 通过激活 $\beta$3 受体松弛膀胱平滑肌, 进而缓解尿潴留现象[8]。古代医家通过长期临床实践发现了这一独特功效, 并将其概括为“宣开肺气”。然而, 这种功效并非仅凭麻黄“辛温”的药性特征就能必然推导得出, 还需要借助现代技术手段予以进一步阐明和验证。

## 2 药性是药效研究的内在依据, 是中药临床优势的具体体现和关键所在

药性是中药在临床应用中疗效的高度概括, 反映了中药的作用机制、应用规律及其适应症, 是疗效的集中体现。其形成源于长期临床实践经验的总结, 充分展现了中药在临床应用中的独特优势, 为研究者开展

药效机制研究提供了依据。如当归性温味辛, 具有“补血活血”“调经止痛”“润肠通便”等功效。藁本内酯同样是当归挥发油中的主要活性成分。化学生物学研究发现, 藁本内酯的活性代谢产物环氧藁本内酯可通过靶向心肌细胞中肌酸激酶 MM (creatine kinase MM, CKMM) 的 ATP 口袋, 与 Cys254 形成共价键, 缩短底物肌酸与 ATP 之间的催化距离, 显著提升磷酸肌酸的合成效率。这种相互作用不仅改善了心肌收缩功能, 还有效减轻了氧化应激和炎症反应[9]。同时, 环氧藁本内酯还可靶向肝脏中的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 1 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1, HMGCS1), 与该酶的 Cys129 发生共价结合, 抑制 HMGCS1 的酶活性, 有效阻断胆固醇生物合成途径, 从而改善血脂异常[10]。研究还发现, 藁本内酯可通过电压依赖性钙通道 (voltage-gated calcium channels, VDCCs) 和受体介导的钙通道 (receptor-operated calcium channels, ROCCs) 实现血管舒张与降压效果; 通过激活 Nrf2/HO-1 通路发挥抗氧化及血管保护作用; 并通过拮抗核因子 $\kappa$B (nuclear factor kappa-B, NF-$\kappa$B) 等多种信号通路实现抗炎作用, 从而有效预防动脉粥样硬化的发生[11]。藁本内酯通过多靶点多通路的协同机制共同诠释了当归“补血活血”的功效。

此外, 口服藁本内酯后其原型成分能够特异性靶向结肠杯状细胞, 通过与瞬时受体电位锚蛋白 1 (transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1) 通道 pre-S1 区连接结构域的 Thr684 发生非共价相互作用, 激活 TRPA1 通道, 诱导钙离子内流, 从而刺激结肠黏液分泌以改善便秘症状[12]。环氧藁本内酯则可以靶向神经细胞, 通过与神经节上的 TRPA1 通道 pre-S1 螺旋的 Cys703 发生共价结合封闭活性口袋, 导致 TRPA1 通道脱敏, 发挥镇痛作用[13]。藁本内酯通过非亲电/亲电代谢转化, 以双峰模式精准调控 TRPA1 通道激活和封闭, 分别实现了“润肠通便”和“缓急止痛”的功效。

## 3　药效与药性之间紧密关联, 需要揭示其科学内涵并相互印证

药效是指药物在临床实践中实际发挥的作用, 具体表现为药性在人体内的作用形式。药性决定了药物的基本作用倾向和特性, 是药效的基础与内在依据, 彼此之间可以互为佐证。如四气 (寒、热、温、凉) 反映了药物对人体阴阳平衡及寒热状态的影响。其中, 寒性药物通常具有清热泻火的功效, 如栀子和地黄因其寒凉药性而具备清热凉血功效, 其代表性的药效成分京尼平苷和梓醇均为葡萄糖苷修饰的环烯醚萜结构的天然产物。化学生物学研究揭示, 京尼平经体内代谢后暴露出的半缩醛结构, 可以温度特异性地与线粒体解偶联蛋白 2 (mitochondrial uncoupling protein 2, UCP2) 质子漏通道中 Lys239 的 $\alpha$-胺基发生缩合反应。这种不可逆结合抑制了经质子漏空腔的质子回流, 阻止线粒体产热, 通过调节细胞能量代谢发挥了清热作用[14,15]。研究结果提示, 同样具有清热解毒功效的金银花、马鞭草、败酱草等寒凉药材中普遍含有环烯醚萜苷成分, 推测其清热药效可能也源于其特有的半缩醛结构特性。

温性药物则多表现出温里助阳的功效, 如肉桂因其辛热的药性而展现出“补火助阳、引火归元、温经止痛”等功效。肉桂挥发油的主要成分肉桂醛可通过迈克尔加成亲核攻击 TRPA1 通道诱导体温变化[16]。同时, 肉桂醛通过作用于环氧合酶 1/2 (cyclooxygenase 1/2, COX1/2) 下游的微粒体前列腺素 E 合成酶 1 (microsomal prostaglandin E synthase-1, mPGES1), 抑制炎症介质前列腺素 $E_2$ (prostaglandin $E_2$, $PGE_2$) 的生成[17], 从而实现“温经止痛”的功效。此外, 肉桂醛还可与糖酵解通路中的关键酶 $\alpha$-烯醇化酶 ($\alpha$-enolase, ENO1) 发生共价结合, 阻断糖酵解启动糖异生, 促进蛋白质降解及谷氨酰胺的利用, 将过量的葡萄糖转化为肝糖原或肌糖原进行储存[18,19], 为“补火助阳、引火归元”理论提供了依据。因此, 药性与药效之间存在着紧密联系且相辅相成。

## 4　基于化学生物学深层次揭示药性与药效的关联机制

现代系统论指出, 结构与功能之间存在辨证统一的关系, 既不存在无功能的结构, 也不存在无结构的功能。化学生物学是一门通过化学手段从分子层面研究和操控生物系统的学科, 重点在于解析药物分子的靶点和效应机制。中药化学生物学的核心思想即使用药效成分作为工具, 揭示成分与靶标之间的相互作用模式[20,21]。而基于药性理论的化学生物学则更注重阐释药性背后化学生物学的共性本质。如何从化学生物学角度系统阐释相同药性中药的共同作用机制, 是当前中药性效研究亟需解决的关键科学问题。

醛固酮是由肾上腺皮质分泌的盐皮质激素, 通过增强体内 $Na^+$潴留并促进 $K^+$排泄促进肾脏对水分的重吸收。原发性醛固酮增多症是因肾上腺皮质分泌过多醛固酮引起的综合征, 表现为水钠潴留和高血压等症状。该病与肾素–血管紧张素–醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 及下丘脑–垂体–肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis) 异常激活有关。在醛固酮合成过程中, 胆固醇由类固醇急性调节蛋白 (steroid acute regulating protein, StAR) 介导从线粒体外膜向内膜转移, 被 CYP450 家族 CYP11A1 裂解生成孕烯醇酮 (pregnenolone, PREG)。

随后被动扩散到内质网, 并由3$\beta$-羟基类固醇脱氢酶(3$\beta$-hydroxysteroid dehydrogenase, HSD3B2)转化为孕酮(progesterone, PROG), 再由CYP21A2羟化为脱氧皮质酮, 最后经CYP11B2羟化合成醛固酮。目前, 醛固酮受体拮抗剂(如螺内酯、依普利酮)是临床常用的利尿药物。利水渗湿类中药的主要功效在于通利水道、渗泄水湿, 广泛应用于水肿、痰饮等病证的治疗(图1)。

白术具有燥湿利水的功效, 可用于治疗水肿及小便不利等症状。研究发现, 白术中的关键活性成分白术内酯I能够特异性地进入肾上腺皮质细胞中CYP11B2的催化口袋, 其结构中的C8/C9不饱和双键可被亚铁血红素环氧化, 并进一步与CYP11B2活性中心半胱氨酸Cys450共价结合, 从而显著抑制醛固酮的合成[22]。同样, 中药防己亦具有利水消肿之功, 常用于水肿及小便不利等病症。研究揭示防己中的汉防己甲素通过靶向CYP11A1, 与其Cys423发生共价结合, 改变CYP11A1中血红素的稳定性, 阻碍电子传递过程, 进而抑制胆固醇转化为孕烯醇酮, 从而影响醛固酮合成所需的原料供给[23]。汉防己甲素和白术内酯I配伍分别针对醛固酮合成途径中的两个限速酶CYP11A1和CYP11B2, 有效降低了醛固酮的合成效率, 表现出更优的利水消肿效果。经典名方如防己黄芪汤, 所含防己祛风行水, 白术补气燥湿, 二者协同增强了整体祛湿行水的效果, 充分体现了方剂配伍的科学性和合理性。

此外, 葶苈子也具有泻肺平喘、行水消肿的功效, 临床上用于治疗肺痈水肿及小便不利。研究表明, 葶苈子中的活性成分芥子碱通过靶向磷脂酶C$\beta$3 (phospholipase C$\beta$3, PLC$\beta$3), 抑制其与小G蛋白G$\alpha$q亚基之间的蛋白−蛋白相互作用, 从而影响转录调节因子CREB (cAMP response element binding protein)的核转运过程, 最终可导致CYP11B2蛋白表达水平的降低, 进而调控醛固酮的生成[24]。芥子碱与白术内酯I之间的协同机制可能涉及RAAS系统的多级调控, 其化学生物学机制的解析为葶苈大枣泻肺汤中白术配伍葶苈子“泻肺去痰、利水平喘”提供了理论依据。相比之下, 西药醛固酮受体拮抗剂通过与远端肾小管上皮细胞上的醛固酮受体结合, 阻断醛固酮的信号传导途径, 从而实现利尿效果; 而利用中药通过干扰肾上腺皮质的醛固酮生合成同样实现了利水渗湿的效果, 二者虽然在机制上存在差异, 但达到了异曲同工的作用。

## 5 共性药效团是不同结构活性分子发挥相同功能的基础

天然药物分子因其结构多样性而展现出丰富的药理活性, 但有些不同结构的化合物可能表现出相同的生物活性或相似的功效。通过化学生物学机制的解析可以发现, 不同结构类型的药物分子中的共性药效团, 可通过调控特定靶点蛋白或其活性口袋中的关键位点, 实现相同功能(图2)。如以原癌基因*ras*为例从多种抗肿瘤中药中筛选RAS抑制剂, 发现苦参中的异戊烯基黄烷醇Kosamol和Kushenol, 以及人参皂苷中同样具有异戊烯基结构的20(*S*)-原人参二醇型Rh1和PPD均可以直接作用于RAS蛋白GTP结合口袋, 影响

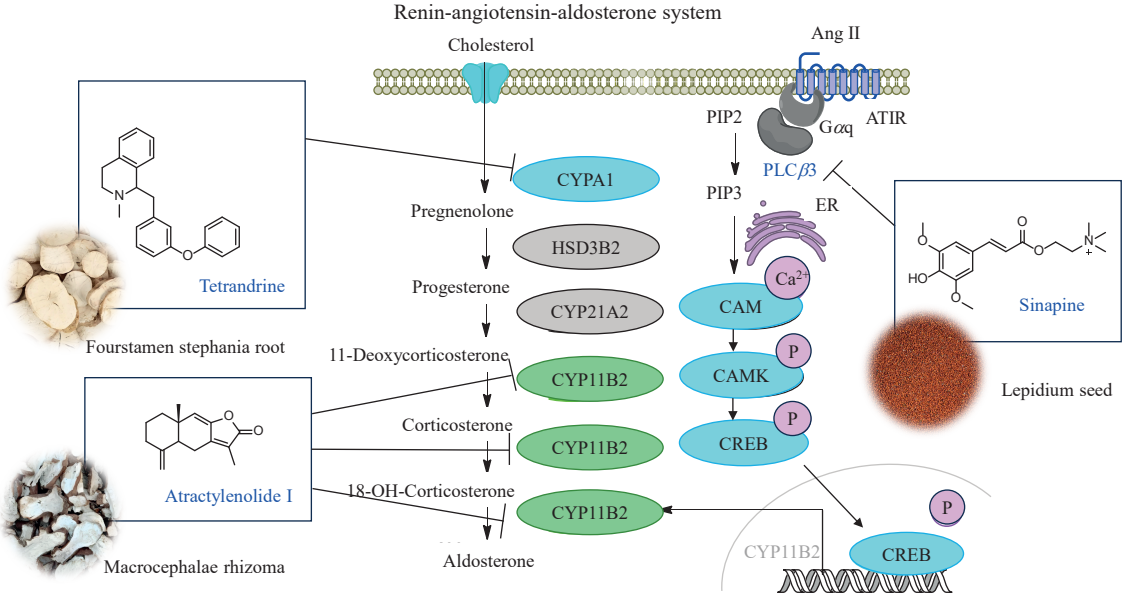



**Figure 1** Research on the mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) in promote diuresis and drain dampness based on the renin-angiotensin-aldosterone system

GTP/GDP交换, 从而抑制RAS蛋白的活化[25]。通过对常用解表中药进行的系统筛选, 结合化学生物学机制探究发现, 辛温解表药挥发油成分中含有*α*,*β*-不饱和醛酮药效团的桂皮醛、紫苏醛、6-姜烯酚和2, 4-癸二烯醛等是解热的关键药效成分。具有*α*,*β*-不饱和醛药效团的化合物可共价结合前列腺素合酶mPGES1-TM4的Ser139残基, 抑制脑血管内皮细胞中$PGE_2$的合成, 从而发挥解热作用[17]。在药物开发过程中, 不同结构的分子通过共享药效团或同一靶点的不同结合口袋可实现相同或相反的药理作用, 这是药物结构改造的核心逻辑[26]。这种以共同的药效团或靶点为导向的设计策略突破了传统结构优化的局限性, 推动药物设计从“结构追随”向“功能主导”的时代转变。系统总结并深入挖掘中药药性或药效相关的共同构效关系, 实现药效团的精准设计与动态优化, 有望开启理性药物设计的新篇章。

## 6　关注天然产物的体内代谢产物对药效发挥的关键作用

天然产物的体内代谢转化是药物发挥药效的关键环节。某些天然成分本身活性较低, 需经代谢转化为具有更高活性的形式。中药作为一种复杂的化学体系, 其低生物利用度与高活性之间的矛盾突破了传统药代动力学–药效学 (PK-PD) 线性模型的局限, 体现了中药的复杂性。如人参皂苷在肠道菌群的作用下水解为次级苷元, 其抗炎、抗氧化和抗血小板凝集活性显著增强。研究发现, 原人参二醇型皂苷的体内代谢产物人参皂苷CK可以靶向脯氨酸羟化酶2 (proline hydroxylase 2, PHD2), 抑制胶原中脯氨酸的羟化, 从而影响胶原蛋白三维结构的形成, 阻止血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 与胶原的结合, 有效防止血小板黏附并可以抑制血栓形成, 揭示了人参、三七活血化瘀的作用机制[27]。同时, 人参皂苷CK可以通过靶向KEAP1蛋白 (Kelch like ECH associated protein 1), 竞争性结合KEAP1的DGR/Kelch结构域, 破坏NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) 的DLG与KEAP1的结合, 使NRF2逃避泛素化降解并稳定释放到细胞核中, 从而促进抗氧化蛋白的转录, 改善氧化应激损伤[28]。另外, 酚酸和黄酮类化合物广泛存在于人类饮食中, 其主要葡萄糖醛代谢产物包括咖啡酸-4'-*O*-葡萄糖醛酸苷、阿魏酸-4'-*O*-葡萄糖醛酸苷、山柰酚-3-葡萄糖醛酸苷和槲皮素-3-葡萄糖醛酸苷, 这些代谢物结构中的葡萄糖醛酸部分可以靶向蛋白激酶B (protein kinase B, AKT) 的PH结构域 (图2), 抑制AKT PH结构域向细胞膜募集, 在胞质中上调AKT磷酸化, 促进细胞增殖分化并调节糖脂代谢过程[29,30]。

此外, 部分药效成分需经肝脏CYP450酶代谢后才能活化, 但某些代谢产物也可能产生新的毒性。如补骨脂因其具有“补肾壮阳”的功效常被用作治疗骨质疏松, 其中补骨脂素是其发挥生物活性的关键成分。补骨脂素中*α*,*β*-不饱和内酯的独特结构在CYP450酶的作用下形成环氧结构, 与肝细胞中2型17*β*羟甾醇脱氢酶 (17*β*-hydroxysteroid dehydrogenases 2, HSD17B2) 蛋白的Lys236残基发生共价结合。这种不可逆结合阻碍了氧化型辅酶I $NAD^+$进入蛋白活性口袋, 抑制了HSD17B2的活性, 从而减缓雌激素的代谢, 提高内源性雌激素水平, 发挥治疗骨质疏松症的作用[31]。然而, 补骨脂素在肝脏中的蓄积也是其导致肝损伤的主要原因。研究表明, 补骨脂素环氧化代谢产物能够与肝脏

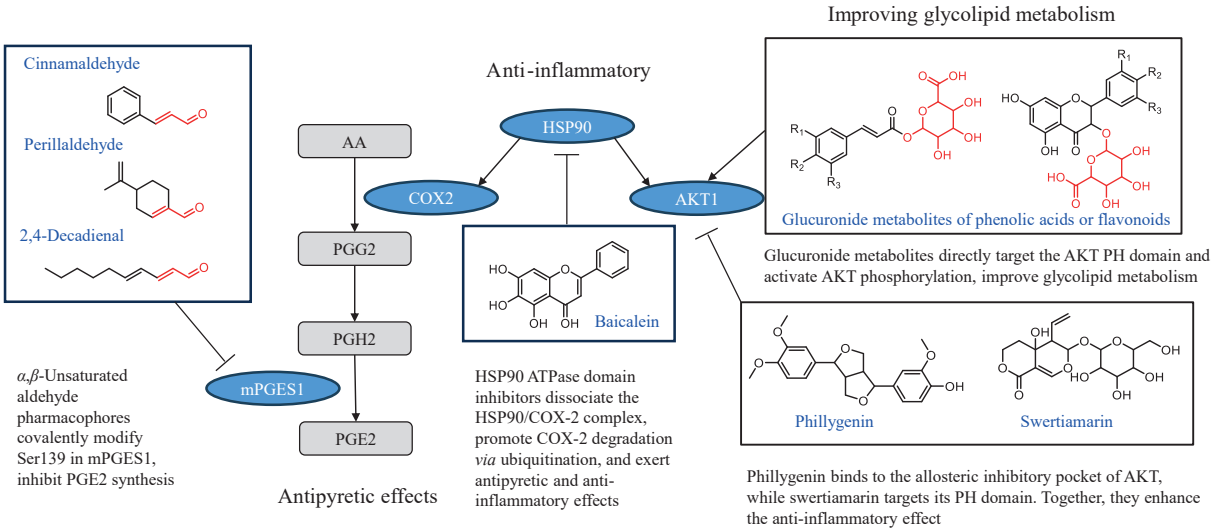



**Figure 2**　Research on the correlation mechanism between properties and effects of TCM guided by common pharmacophoric groups or targets

中的CYP2D6、CYP3A4、谷胱甘肽-*S*-转移酶-$\alpha/\mu$ (glutathione *S*-transferase-$\alpha/\mu$, GST-$\alpha/\mu$) 等多种代谢酶共价结合并抑制其活性, 从而引发谷胱甘肽耗竭, 最终导致肝损伤[32]。中药及其代谢产物可通过多种形式调控多个生物靶点和信号通路来发挥疗效, 然而目前对其药效物质基础、作用靶点和具体作用组织或细胞的全面识别及其相互关系的研究仍显不足。

## 7 系统生物学的宏观分析揭示药性作用的核心网络与关键模块

中医理论体系以整体观为核心, 注重从全局视角出发, 探讨各因素之间的相互作用, 防止因过度集中于某一因素而忽略系统的整体性。中药的药性和药效评价也应基于中医证候, 充分考虑脏腑与组织间的复杂联系及其动态平衡。近年来, 中药研究多集中于关键药效成分和核心靶点机制, 对中药整体效应的系统分析有所不足。因此, 中药系统生物学研究需以中医的整体观和辨证论治为基础, 结合临床优势和特点, 采用宏观与微观相结合的研究策略, 通过“自上而下”或“自下而上”的方法论, 遵循“临床−动物−组织−细胞−靶标−网络”的研发模式, 针对关键调控模块的核心机制开展深入的分子机制研究。

“自上而下”的研究策略是多组学整合分析技术中的一种常用方法, 旨在通过转录组、蛋白组和代谢组等多组学的综合分析揭示其调控的分子机制。人参性温味甘、微苦, 可以大补元气, 研究发现其关键药效分子20(*S*)-原人参三醇PPT通过靶向p53蛋白调节癌细胞的瓦博格效应, 发挥了抗肿瘤作用[33]。值得关注的是, 由于中药的复杂性, 单一的组学分析往往难以准确且全面地识别复杂的调控网络。通过采用多组学整合分析的方法, 可以有效补充通路网络节点中缺失的信号信息, 从而更精确地揭示复杂体系中关键作用模块的协同效应机制[34]。

而化学蛋白质组学策略是一种“自下而上”的靶点识别方法, 通过设计和合成药效分子探针, 从组织或细胞中捕获并鉴定潜在的靶点蛋白, 进一步结合靶蛋白与小分子之间的相互作用分析以及药效学实验, 来验证其对表型的影响。如甘草具有清热解毒的功效, 通过合成炔基修饰的甘草次酸分子探针, 开展靶点蛋白的捕获鉴定, 发现甘草次酸可以靶向RAS蛋白的p-loop区, 通过改变RAS蛋白的构象和稳定性, 干扰下游效应蛋白Raf的活化, 下调RAS/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路发挥抗炎及抗肿瘤功效[35]。黄芩同样具有清热解毒功效, 以黄芩素为例, 合成炔基修饰的黄芩素分子探针进行靶点捕获鉴定, 揭示了黄芩素可以通过靶向热休克蛋白90 (heat shock proteins 90, HSP90) 的三磷酸腺苷酶 (ATPase) 结构域改变其构象, 促使HSP90与其伴侣蛋白环氧化酶2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 解离, 进而促进COX-2的泛素化降解, 抑制下游$PGE_2$的生成, 最终实现与非甾体抗炎药类似的抗炎、解热及镇痛效果[36]。

## 8 基于时空传变规律的成像表征技术助力药性理论的客观评价

药性理论是中医理论体系中的核心组成部分, 然而传统药性理论的辨识存在一定的主观性。通过设计适用于多维时空检测的分子探针, 构建用于表征机体微环境状态的活体成像系统 (如寒热和归经), 可以实现对药性理论的量化与实时监测, 从而为建立更加科学、客观的评价体系提供支持。

线粒体作为细胞能量工厂在能量代谢中起着至关重要的作用。为了实现在体线粒体功能评价, 一种以罗丹明B为母核的温敏荧光探针RhBIV被设计开发出来, 该探针具有良好的温度敏感性及线粒体靶向性, 实现了活细胞和小动物肝脏中线粒体温度变化的可视化检测[37]。附子作为温里药, 其性大热, 具有“回阳救逆、补火助阳”的功效。采用血清药理学结合代谢组学和人工神经网络分析发现, 以附子宁碱为代表的单酯型二萜类生物碱是其关键药效成分。这些成分通过激活$Ca^{2+}$通道及$\beta_2$-AR通路, 显著提升了心肌收缩功能[38]。同时, 附子宁碱通过非选择性激活$\beta_3$-AR, 促进肝糖原分解和甘油三酯代谢, 进而增强肝脏和棕色脂肪细胞中线粒体的能量代谢, 有效促进热量产生。借助RhBIV温敏探针实现了这一过程的实时表征, 为理解中医药性理论提供了可视化的工具[39]。

桔梗被誉为“舟楫之剂”, 具有“载药上行”的功效, 其主要活性成分为皂苷类物质[40]。桔梗皂苷在体内通常会代谢为多种次生皂苷[41]。其中, 桔梗次生皂苷GPD 682是一种关键的次生皂苷代谢产物[42], 因其两亲性可自组装形成超分子胶束, 在体外和体内实验中展现出包裹脂溶性药物以增强溶解性和肺部靶向输送的能力[43]。甘草桔梗配伍是清热解毒、润肺止咳的经典组合。通过放射性[$^{18}$F]标记甘草次酸, 并联合桔梗皂苷给药后发现, GPD 682能够显著改善甘草次酸在肺组织中的分布, 借助正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 技术可以在活体水平上观察并量化这一过程[44]。

此外, 化学生物探针技术还能够表征和追踪药效分子体内的动态分布及靶点结合过程, 为机制解析提供直观的可视化工具。通过设计合成同时具备二酮芘结构和叠氮基团的多模态AMPD探针, 能够实现在可

见光催化下探针与富氧烯烃标记的药物分子的偶联反应, 从而产生荧光信号进行活体示踪。此外, 借助叠氮基团与炔基修饰的磁球之间的点击化学反应, 可以对靶点蛋白进行高效捕获与鉴定。中药矮地茶归肺、肝经, 常用于治疗慢性支气管炎、湿热黄疸等病症, 其主要活性成分为岩白菜素。以岩白菜素为例, 利用其富氧烯烃探针进行荧光成像分析, 结果显示岩白菜素靶向富集在肺组织和肝脏组织中, 进一步通过流式细胞仪筛选肺组织中经岩白菜素“点亮”的靶细胞, 结合点击化学反应与磁性捕获技术成功鉴定出其潜在靶点蛋白, 包括 PYD 结构域结合蛋白 1 (Pyrin domain-only protein 1, POP1)、RAS 鸟苷酸释放蛋白 3 (RAS guanyl-releasing protein 3, Rasgrp3)、转化生长因子$\beta$调节因子 4 (transforming growth factor beta regulator 4, Tbrg4) 等炎症相关蛋白, 提示这些蛋白可能与其治疗慢性支气管炎的作用机制密切相关[45]。这一新的生物正交平台能够一体化完成药物分子的活体示踪、组织定位、靶细胞分选及靶蛋白富集等功能, 为中药的药效和药性研究提供了新的技术手段。

## 9　聚焦关键质量属性开展“性–效–物”相结合的中药质量控制体系研究

中药药材通常因产地、批次和加工工艺不同, 其化学成分和质量存在较大差异。现有质量控制指标与临床有效性关联较弱, 难以全面反映药材的质量特征。此外, 中药方剂配伍复杂, 基于功效主治的中药质量评价指标和方法较为匮乏, 也增加了其质量控制的难度。目前, 中药质量研究体系不再单纯依赖分析方法确认化学成分, 而是更加注重结合中药自身特性, 深入阐述和剖析其本质属性[46]。自从刘昌孝院士提出质量标志物 (Q-marker) 概念以来, 基于其指导原则, 聚焦“性–效–物”相结合的一体化研究路径, 通过化学物质组辨识、生源途径分析、体内活性代谢产物研究、配伍环境考察及可测性评估的不断优化, 已逐步形成了系统化的技术共识与指南。通过将化学物质组学与分子网络技术相结合, 辅以多组学的系统预测分析, 可以构建药性、药效与物质基础之间的关联, 针对关键质量属性实施科学监管, 以此来保障药材及制剂的质量[47]。此外, 通过探索药材或制剂的光谱属性与其功效之间的关联关系, 整合人工智能、大数据及云计算技术, 可实现对中药品质的数智化评价, 推动中药产业的高质量发展[48]。

金银花为清热解毒常用中药, 以金银花口服液为例, 通过化学物质组学辨识其药材原型成分及体内暴露情况, 成功鉴定出马钱苷酸等 6 种环烯醚萜类成分和绿原酸等 6 种酚酸类化合物为其关键药效成分。代谢组学与网络药理学关联分析揭示, MAPK3 和 AKT1 为上述成分调控的核心靶点。其中, 绿原酸和断马钱子酸等成分可通过抑制 IL-1、IL-6 以及 $PGE_2$ 的生成, 阻碍 PI3K-AKT 和 MAPK 通路的信号传递发挥解热作用, 可作为金银花的潜在 Q-marker[49]。进一步采用高效液相色谱法 (HPLC) 建立了上述成分的含量测定方法, 通过多批次指纹图谱比对和双波长 HPLC 含量测定分析, 实现对上述 12 种 Q-marker 的全工艺过程溯源传递考察, 为金银花药材及其制剂的质量监管提供了科学依据[50]。

卵巢功能衰退会引起雌激素水平下降, 从而导致内分泌失调、氧化应激损伤和炎症因子过度激活, 最终引发围绝经期综合征 (perimenopausal syndrome, PMS)。坤心宁颗粒具有活血行气、止血调经的功效, 临床用于治疗 PMS, 可有效改善围绝经期女性的气阴两虚证候。采用超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱 (UPLC/Q-TOF-MS) 结合分子网络明确了坤心宁颗粒的体内暴露成分。在双侧卵巢切除大鼠 PMS 模型中评估了坤心宁对 PMS 的疗效, 并利用定量蛋白质组学和代谢组学挖掘其潜在作用通路, 发现类固醇激素生物合成途径是坤心宁治疗 PMS 的重要机制之一, 通过调节该通路坤心宁颗粒显著改善了围绝经期大鼠的激素代谢紊乱[51]。方中臣药的仙茅与淫羊藿具有温补肾阳的功效。进一步研究表明, 仙茅苷、淫羊藿苷具有协同促进雌激素分泌的作用, 可作为坤心宁颗粒补肾的 Q-marker。通过建立 HPLC 含量分析方法对 15 批坤宁颗粒样品中的 Q-marker 进行定量分析, 结果显示各批次样品中 Q-marker 的含量保持稳定, 为坤心宁颗粒的质量控制提供了可靠的监控手段[52]。

## 10　结语

中药具有独特的理论体系、复杂的化学成分及多靶点和多通路的调控特性, 对其药性和药效的研究始终面临诸多挑战。中医的整体观将生命视为动态平衡的开放系统, 通过辨证论治整体把握病理的本质, 而现代医学的还原论则将生命分解为多个可测量的要素, 只有将整体观与还原论相结合, 才能形成完整的认识论循环。《黄帝内经》曰: “知其要者, 一言而终; 不知其要, 流散无穷”, 强调了揭示核心机制的重要性。将系统生物学引入中药药性与药效研究, 旨在以现代科学语言重构中医理论的认知框架。通过化学生物学阐释药性理论, 将药性理解为化学成分群对多个生物网络靶标模块的特定药效的调控能力, 可以有效解决模糊经验的科学量化的难题。因此, 以中药药性理论和组方配伍原则为指导, 聚焦于中药在临床应用中的独特优势与特色, 通过构建病证结合的多维分析模型, 并运

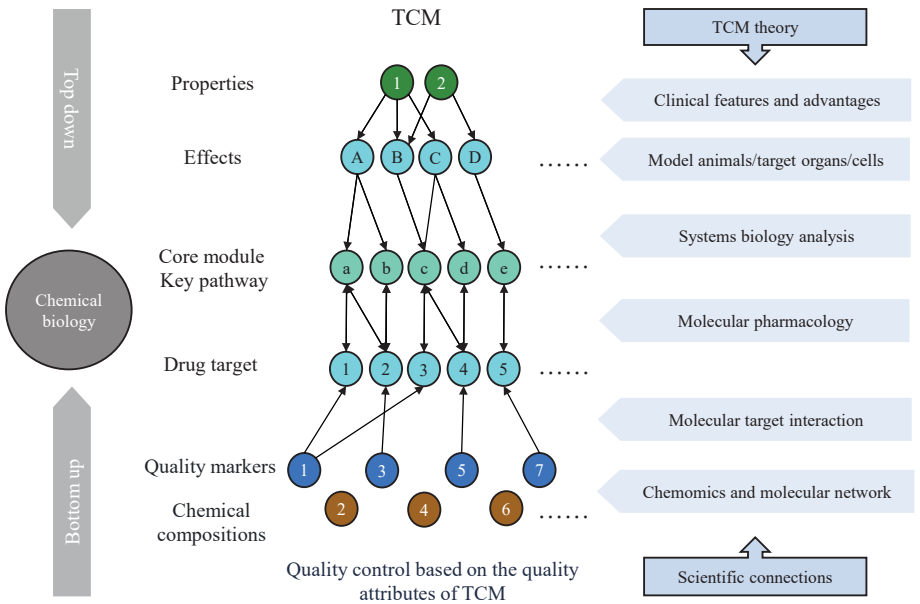



**Figure 3** Research strategy based on the "properties-effects-components" correlation framework centered on chemical biology

用系统生物学驱动的多组学整合分析方法, 深入挖掘与药效密切相关的关键靶标与通路。同时构建多学科交叉融合的药性表征方法体系, 结合体内暴露成分分析, 从多层次开展药效分子、作用靶标及其生物学效应之间的关联研究, 进而从化学生物学角度深入诠释药性的科学内涵 (图 3)。中药“性−效”化学生物学的研究范式旨在构建连接宏观与微观之间的桥梁, 深入揭示中药药性理论的物质基础与动态调控规律, 为中医药现代化研究提供了可借鉴的研究路径。

在当代医学发展面临复杂系统挑战的背景下, 中医药既要保持整体思维, 又需实现与西医还原论的深度融合。这种双重方法论的有机结合为解决现代医学难题提供了关键切入点, 实现从现象描述到机制阐释、从整体模糊到精准定位的跨越, 进而深入揭示药性和药效本质背后的科学联系。通过中药性效的化学生物学研究, 构建“性−效−物”的关联体系, 能够有效突破中药质量控制的技术瓶颈, 并进一步完善更加科学的药性理论评价体系, 从而有力推动中医药产业的高质量发展。

**作者贡献**: 白钢负责确定选题、拟定文章框架和对稿件进行初步校验、修改和基金获得; 侯媛媛、姜民负责文章校对; 高洁、张曼、刘文娟提供了文章中实施的案例。

**利益冲突**: 所有作者无任何利益冲突。

## References

[1] Xiao XH, Guo YM, Wang JB, et al. Perspective on cold and heat property of Chinese herbal medicine based on traditional herbal efficacy [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol (世界科学技术−中医药现代化), 2013, 15: 9-15.

[2] Tao J, Jiang M, Chen LY, et al. Mechanism study of prescription to treat Xiaoke based on the property and flavor theory of Chinese medicine and network pharmacology [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2017, 52: 236-244.

[3] Bai G, Hou YY, Jiang M, et al. Integrated systems biology and chemical biology approach to exploring mechanisms of traditional Chinese medicines [J]. Chin Herb Med, 2016, 8: 99-106.

[4] Lu YJ, Ji J, Chu SM, et al. CaMKII, that binds with ligustilide, as a potential drug target of Suxiao jiuxin pill, a traditional Chinese medicine to dilate thoracic aorta [J]. Clin Transl Med, 2022, 12: e907.

[5] Lei W, Shen FK, Chang NW, et al. Chemical proteomics reveals ligustilide targets SMAD3, inhibiting collagen synthesis in aortic endothelial cells [J]. Chin Chem Lett, 2021, 32: 190-193.

[6] Wang J, Yan ML, Zhang M, et al. Study on the mechanism of "guiding action" of borneol in Suxiao jiuxin pills [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2022, 57: 700-706.

[7] Bai G, Hou YY, Jiang M, et al. Exploration and review on substance basis responsible for "Xuanfa" and its biological mechanisms about "Zhijie" [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2017, 48: 3901-3909.

[8] Bai G, Hou YY, Jiang M, et al. Correlation analysis between visceral manifestation theories on Xuanfa and effect of adrenergic receptors [J]. Chin Herb Med, 2014, 6: 85-92.

[9] Zhang KX, Luan GQ, Zhang J, et al. Ligustilide covalently binds to Cys254 of the creatine kinase, M-type protein, ameliorating acute myocardial ischemia by enhancing the creatine phosphate level [J]. Phytomedicine, 2025, 139: 156532.

[10] Zhang KX, Luan GQ, Liu WJ, et al. Ligustilide improves functional constipation by non-covalently activating TRPA1 in

colon tissue [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 338: 119018.

[11] Xie Q, Zhang L, Xie L, et al. *Z*-Ligustilide: a review of its pharmacokinetics and pharmacology [J]. Phytother Res, 2020, 34: 1966-1991.

[12] Zhang KX, Liu WJ, Shen FK, et al. Ligustilide covalently binds to Cys703 in the pre-S1 helix of TRPA1, blocking the opening of channel and relieving pain in rats with acute soft tissue injury [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 330: 118217.

[13] Zhang KX, Shen FK, Lei W, et al. Ligustilide covalently binds to Cys129 of HMGCS1 to ameliorate dyslipidemia [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 166: 115323.

[14] Shen FK, Yang W, Jiao YT, et al. A temperature tuning reaction for blocking mitochondrial thermogenesis: hemiacetal pharmacophore in genipin irreversibly binds with lysine on UCP2 for inhibiting proton reflux [J]. Chin Chem Lett, 2023, 34: 108203.

[15] Shen FK, Yang W, Luan GQ, et al. Catalpolaglycone disrupts mitochondrial thermogenesis by specific binding to a conserved lysine residue of UCP2 on the proton leak tunnel [J]. Phytomedicine, 2024, 125: 155356.

[16] Mori N, Urata T. Intragastric administration of cinnamaldehyde induces changes in body temperature *via* TRPA1 [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2024, 88: 196-202.

[17] Chi FY, Zhang M, Han YM, et al. Covalent modulation of mPGES1 activity *via* $\alpha,\beta$-unsaturated aldehyde group: implications for downregulating $PGE_2$ expression and antipyretic response [J]. Chin Chem Lett, 2025, 36: 109913.

[18] Zhang WY, Gao J, Cheng CJ, et al. Cinnamaldehyde enhances antimelanoma activity through covalently binding ENO1 and exhibits a promoting effect with dacarbazine [J]. Cancers (Basel), 2020, 12: 311.

[19] Zhang WY, Gao J, Shen FK, et al. Cinnamaldehyde changes the dynamic balance of glucose metabolism by targeting ENO1 [J]. Life Sci, 2020, 258: 118151.

[20] Zeng KW, Jiang Y, Wang J, et al. TCM chemical biology-emerging interdiscipline of "TCM chemistry" and "biology" [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2019, 44: 849-860.

[21] Zeng KW, Tu PF. Recent progress on the methodology for target study of traditional Chinese medicine [J]. Sci Sin Chim (中国科学: 化学), 2018, 48: 1420-1428.

[22] Liu WJ, Li ZQ, Chu SM, et al. Atractylenolide-I covalently binds to CYP11B2, selectively inhibits aldosterone synthesis, and improves hyperaldosteronism [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12: 135-148.

[23] Chu SM, Yang W, Lu YJ, et al. Tetrandrine inhibits aldosterone synthesis by covalently targeting CYP11A1 to attenuate hypertension [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1387756.

[24] Chu SM, Shen FK, Liu WJ, et al. Sinapine targeting PLC$\beta$3 EF hands disrupts G$\alpha$q-PLC$\beta$3 interaction and ameliorates cardiovascular diseases [J]. Phytomedicine, 2024, 126: 155200.

[25] Wang ZH, Kim U, Liu JB, et al. Comprehensive TCM molecular networking based on MS/MS *in silico* spectra with integration of virtual screening and affinity MS screening for discovering functional ligands from natural herbs [J]. Anal Bioanal Chem, 2019, 411: 5785-5797.

[26] Ma XY, Zhang JL, Fang G, et al. Förster resonance energy transfer reveals phillygenin and swertiamarin concurrently target AKT on different binding domains to increase the anti-inflammatory effect [J]. Chin Chem Lett, 2024, 35: 108823.

[27] Cheng CJ, Liu KX, Zhang JL, et al. Ginsenoside CK targets PHD2 to prevent platelet adhesion and enhance blood circulation by modifying the three-dimensional arrangement of collagen [J]. Acta Pharm Sin B, 2025, 15: 1497-1513.

[28] Cheng CJ, Zhang JL, Liu KX, et al. Ginsenoside CK targeting KEAP1-DGR/Kelch domain disrupts the binding between KEAP1 and NRF2-DLG motif to ameliorate oxidative stress damage [J]. Phytomedicine, 2023, 119: 154992.

[29] Fang G, Cheng CJ, Zhang MQ, et al. The glucuronide metabolites of kaempferol and quercetin, targeting to the AKT PH domain, activate AKT/GSK3$\beta$ signaling pathway and improve glucose metabolism [J]. J Funct Foods, 2021, 82: 104501.

[30] Gao J, Zhang MQ, Zu XW, et al. Glucuronic acid metabolites of phenolic acids target AKT-PH domain to improve glucose metabolism [J]. Chin Herb Med, 2023, 15: 398-406.

[31] Jiang M, Wang XY, Lv B, et al. Psoralen induces hepatotoxicity by covalently binding to glutathione-*S*-transferases and the hepatic cytochrome P450 [J]. Phytomedicine, 2022, 104: 154165.

[32] Lu YJ, Zhang M, Zhang J, et al. Psoralen prevents the inactivation of estradiol and treats osteoporosis *via* covalently targeting HSD17B2 [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 311: 116426.

[33] Wang ZH, Wu WB, Guan XC, et al. 20(*S*) -Protopanaxatriol promotes the binding of P53 and DNA to regulate the antitumor network *via* multiomic analysis [J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10: 1020-1035.

[34] Wang HC, Hou YY, Ma XY, et al. Multi-omics analysis reveals the mechanisms of action and therapeutic regimens of traditional Chinese medicine, Bufei jianpi granules: implication for COPD drug discovery [J]. Phytomedicine, 2022, 98: 153963.

[35] Zhang Y, Wang ZH, Ma XY, et al. Glycyrrhetinic acid binds to the conserved P-loop region and interferes with the interaction of RAS-effector proteins [J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9: 294-303.

[36] Zhang M, Cui J, Shen FK, et al. A novel mode of action for COX-2 inhibition: targeting ATPase domain of HSP90 induces ubiquitin degradation of new client protein COX-2 [J]. Clin Transl Med, 2022, 12: e705.

[37] Shen FK, Yang W, Cui J, et al. Small-molecule fluorogenic probe for the detection of mitochondrial temperature *in vivo* [J]. Anal Chem, 2021, 93: 13417-13420.

[38] Chang NW, Gao J, Niu L, et al. Integrated artificial neural network analysis and functional cell based affinity mass

spectrometry for screening a bifunctional activator of $Ca^{2+}$ and $\beta_2$AR in aconite [J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 190: 113506.

[39] Gao H, Li ZQ, Cheng CJ, et al. Fuziline ameliorates glucose and lipid metabolism by activating beta adrenergic receptors to stimulate thermogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24: 8362.

[40] Zhang LY, Wang XR, Zhang JZ, et al. Ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and product application of *Platycodon grandiflorum*: a review [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2024, 16: 327-343.

[41] Yau LF, Huang H, Tong TT, et al. Characterization of deglycosylated metabolites of platycosides reveals their biotransformation after oral administration [J]. Food Chem, 2022, 393: 133383.

[42] Tang ZY, Hou YY, Hu XY, et al. Metabolite identification and pharmacokinetic study of platycodi radix (Jiegeng) *in vivo* [J]. RSC Adv, 2017, 7: 37459-37466.

[43] Zhang M, Ye LL, Huang H, et al. Micelles self-assembled by 3-*O*-beta-*D*-glucopyranosyl latycodigenin enhance cell membrane permeability, promote antibiotic pulmonary targeting and improve anti-infective efficacy [J]. J Nanobiotechnol, 2020, 18: 140.

[44] Cui QX, Liu Y, Zhou MG, et al. An optimized microPET imaging method for the distribution and synergies of natural products [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 948.

[45] Shen FK, Luan GQ, Zhang KX, et al. Revealing drug targets with multimodal bioorthogonal AMPD probes through visual metabolic labeling [J]. Chin Chem Lett, 2024, 35: 109646.

[46] Zhang TJ, Bai G, Xu J, et al. A research approach on the quality cognition and quality evaluation of traditional Chinese medicine (TCM) based on the concept of precision medicine [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol (世界科学技术−中医药现代化), 2017, 19: 35-43.

[47] Bai G, Zhang TJ, Liu CX. Research approach and development trend of TCM quality evaluation method for multiple integration based on regulatory science [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2022, 53: 6313-6318.

[48] Bai G, Hou YY, Ding GY, et al. A smart near-infrared spectroscopy evaluation system for quality management of Chinese medicinal materials based on quality markers [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2019, 54: 197-203.

[49] Wang HC, Tian L, Han YM, et al. Mechanism assay of honeysuckle for heat-clearing based on metabolites and metabolomics [J]. Metabolites, 2022, 12: 121.

[50] Liu KX, Cheng CJ, Tian L, et al. Study on quality evaluation of honeysuckle oral liquid based on quality markers of anti-inflammatory effect [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol (世界科学技术−中医药现代化), 2023, 25: 3469-3477.

[51] Wang WS, Yang W, Wang FWT, et al. Kunxinning granules alleviate perimenopausal syndrome by supplementing estrogen deficiency [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1554479.

[52] Wang WS, Liu KX, Li YJ, et al. Quality markers of Kunxinning Granules based on UPLC/Q-TOF-MS technology, network pharmacology and proteomics [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2025, 56: 843-854.