“源于临床–归于临床”策略发现经典名方作用分子的研究思路

张 颖[1], 刘真真[2], 王爱婷[1], 龙江兰[2], 吕 昊[3], 邓科君[3*], 林 昊[3*], 鄢 丹[1,2*]

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院药剂科, 北京 100050; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京市临床药学研究所, 北京 100050; 3. 电子科技大学生命科学与技术学院, 四川 成都 610054)

摘要: 经典名方作用分子解析, 是注重现代科学解读中医药学原理的重要命题, 也是构筑中医优势病种的重要基石。然而, “缺乏关联疾病演变特征、缺乏关联临床疗效”, 已成为该领域亟待解决的科学问题。为此, 以中医优势病种“消渴”与经典名方“玉泉丸”、“消渴方”为示范, 遵循“源于临床–归于临床”策略, 利用融入生成式人工智能的生命组学, 从临床切入识别经典名方作用分子及其生物关联, 挖掘疾病演变与转归的整合特征PANEL; 以此联通“临床–基础”, 剖析基于代谢网络振荡与混沌的药效涌现特征, 揭示经典名方作用分子协同规律及其生物机制; 回归临床验证其作用分子并发现药效优于经典名方的多成分新复方; 构建“说明白、讲清楚”经典名方作用分子的研究新范式。

关键词: 经典名方; 作用分子; 源于临床; 归于临床; 疾病演变特征

中图分类号: R969 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)01-0157-06

Research approach for discovering active molecules in classic traditional Chinese medicine formulas based on the "originating from clinic-returning to clinic" strategy

ZHANG Ying[1], LIU Zhen-zhen[2], WANG Ai-ting[1], LONG Jiang-lan[2], LÜ Hao[3], DENG Ke-jun[3*], LIN Hao[3*], YAN Dan[1,2*]

(*1. Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Beijing Institute of Clinical Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 3. School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China*)

Abstract: Analyzing the molecular mechanisms of classic traditional Chinese medicine (TCM) formulas is essential for interpreting TCM principles through modern scientific frameworks, and serves as a cornerstone for establishing dominant disease categories of TCM. However, the lack of correlation with disease progression characteristics and clinical efficacy has become a scientific issue in this field that requires urgent resolution. To address this issue, this paper employs the classic formulas "Yuquan Pill" and "Xiaoke Prescription" for the treatment of "Xiaoke", a dominant disease in TCM, as a demonstration. Adhering to an "originating from clinic-returning to clinic" strategy, omics integrated with generative artificial intelligence is employed to identify active molecules and their biological associations in the formula, thereby uncovering integrated feature PANEL of disease progression and outcomes. This approach bridges the "clinical-basic" gap, enabling the characterization of emergent pharmaco-

收稿日期: 2025-11-19; 修回日期: 2025-12-11.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82130112, U24A20789, 82574646, 82404946); 青年北京学者项目 (2022-051); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyyzdxk-2023003).

*通讯作者 Tel: 86-28-83208238, E-mail: dengkj@uestc.edu.cn;
Tel: 86-28-83208238, E-mail: hlin@uestc.edu.cn;
Tel: 86-10-63139318, E-mail: danyan@ccmu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-1370

dynamic features that arise from metabolic network oscillations and chaotic dynamics. It reveals the synergistic principles of active molecules and their biological mechanisms in classic formulas. Returning to clinical practice, the focus is on validating the active molecules and discovering novel multi-component formulas with superior efficacy to that of classical formulas. This approach establishes a new paradigm for clearly elucidating and comprehensively clarifying the complex active molecules in classic TCM formulas.

Key words: classic traditional Chinese medicine formulas; active molecule; originating from clinic; returning to clinic; disease progression characteristics

经典名方作用分子的解析尚未能满足中医药原理现代科学解读的需求, 成为了阻碍中医药发展的难点与痛点[1,2]。当前“缺乏关联疾病演变特征、缺乏关联疗效的经典名方作用分子解析”, 已成为该研究领域亟待解决的科学问题[3,4]。究其症结, 在于未能从临床疾病发生发展与转归切入, 解析经典名方作用分子, 导致“临床与基础”研究脱节, 加重了经典名方“作用分子不清楚、作用机制不明晰、新复方疗效不确定”等棘手问题出现[3-5]。

为此, 本文以中医优势病种“消渴”与经典名方“玉泉丸”、“消渴方”为示范, 提出其作用分子研究思路: ① 源于临床识别玉泉丸/消渴方化学成分及其生物关联 (摸清化学本底), 发现糖尿病发生发展与转归的整体指征 (疾病驱动因素), 以此为桥梁, 联通“临床与基础”, 分析玉泉丸/消渴方代谢网络的混沌与振荡, 量化挖掘药效涌现特征; ② 揭示玉泉丸/消渴方降糖分子群协同规律 (明确成分配伍); 生成式人工智能 (AI) 评估玉泉丸/消渴方降糖分子群对糖尿病演变整体特征的生命组学多模态扰动; ③ 解析玉泉丸/消渴方降糖分子群作用机制 (阐释作用机制); ④ 回归临床验证其作用分子并发现药效优于玉泉丸/消渴方的降糖新复方 (研制创新药物); 凝练共性构建“智能发现−协同解构−系统优化”研究体系, 成为运用现代科学解读中医药学原理的新案例。

1 源于临床: 识别经典名方化学成分及生物关联

糖尿病属于中医“消渴”范畴, 已被列为中医药优势病种之一[6]。从“疾病分子整体状态”——疾病演变生命组学特征切入, 识别玉泉丸/消渴方治疗前后药物化学成分的代谢规律及其生物关联, 是解读药效相关化学成分的重要举措; 同时, 挖掘能够贯通中医“证”、西医“病”、系统生物学“理”的综合生物标志物集合——即整合特征PANEL, 实现经典名方复杂体系中化学成分的自动注释。

1.1 建立经典名方治疗中医优势病种“消渴”临床知识图谱和生物样本库 从临床入手, Long等[7]已完成了包括全国5个临床中心7 600例糖尿病不同演变阶段 (高风险人群、糖尿病前期、2型糖尿病) 治疗前后对照和健康志愿者人群对照, 数据涵盖一般人口学资料、生化指标、中医证候指标及西医诊疗指标等临床知识图谱, 以及血液等生物样本库, 可用于识别玉泉丸/消渴方药效相关化学成分信息。

1.2 人工智能融合生命组学挖掘糖尿病演变与转归的整合特征PANEL 面对海量、高维、异构的生物大数据, AI技术为多组学数据整合提供了强大的分析方法支撑[8,9]。糖尿病作为一种典型的慢病, 一般具有高风险人群、糖尿病前期、2型糖尿病等不同演变与转归阶段。在前期研究中, Yang等[10]基于AI与大数据融合分析框架, 整合XGBoost、逻辑回归及随机森林等多种机器学习方法, 构建了糖尿病风险评估模型, 展现出较好的判别效能, 其受试者工作特征曲线下面积 (AUC), 达0.876。该方法不仅在糖尿病风险预测中表现出良好的适用性, 其面向多源特征融合与动态建模的能力, 亦为探索疾病演变与转归相关的整合特征PANEL提供了可行的技术路径, 有助于系统刻画疾病进展轨迹。

进一步地, 利用融合AI的生命组学 (蛋白质组、转录组、代谢组), 挖掘糖尿病演变及其经玉泉丸/消渴方治疗后转归的跨组学特征, 采用“发现−测试−验证”路径, 借助XGBoost等AI方法挖掘糖尿病演变与转归整合特征PANEL, 体现出中医“证”+西医“病”+系统生物学“理”综合内涵关联 (图1)。为后续通过迁移学习、因果学习等方法, 将糖尿病临床层面的特征信息反馈到基础研究中, 联通“临床−基础”, 为系统揭示中药复方降糖分子群及其作用机制提供综合指征。

1.3 发现经典名方化学成分及其生物关联注释 立足临床样本与临床疗效, 基于多维化学物质组逐层递进解析玉泉丸/消渴方复杂化学成分, 结合生物信息与AI, 建立“结构相似新化合物预测”和“结构相似新化合物功能预测”的双智能预测模型, 识别玉泉丸/消渴方中结构相似新化学成分功能及作用路径, 实现中药复方复杂体系中微量成分的自动注释。

2 证于试验: 揭示经典名方药效分子群协同量化规律及其作用机制

生命体系并非基因、代谢物与蛋白质等组分的简单集合, 而是一个处于非平衡态的动态物理化学系统, 其内在遵循非线性动力学规律。在此框架下, 振荡与混沌作为非线性动力学的两类典型行为, 分别体现了

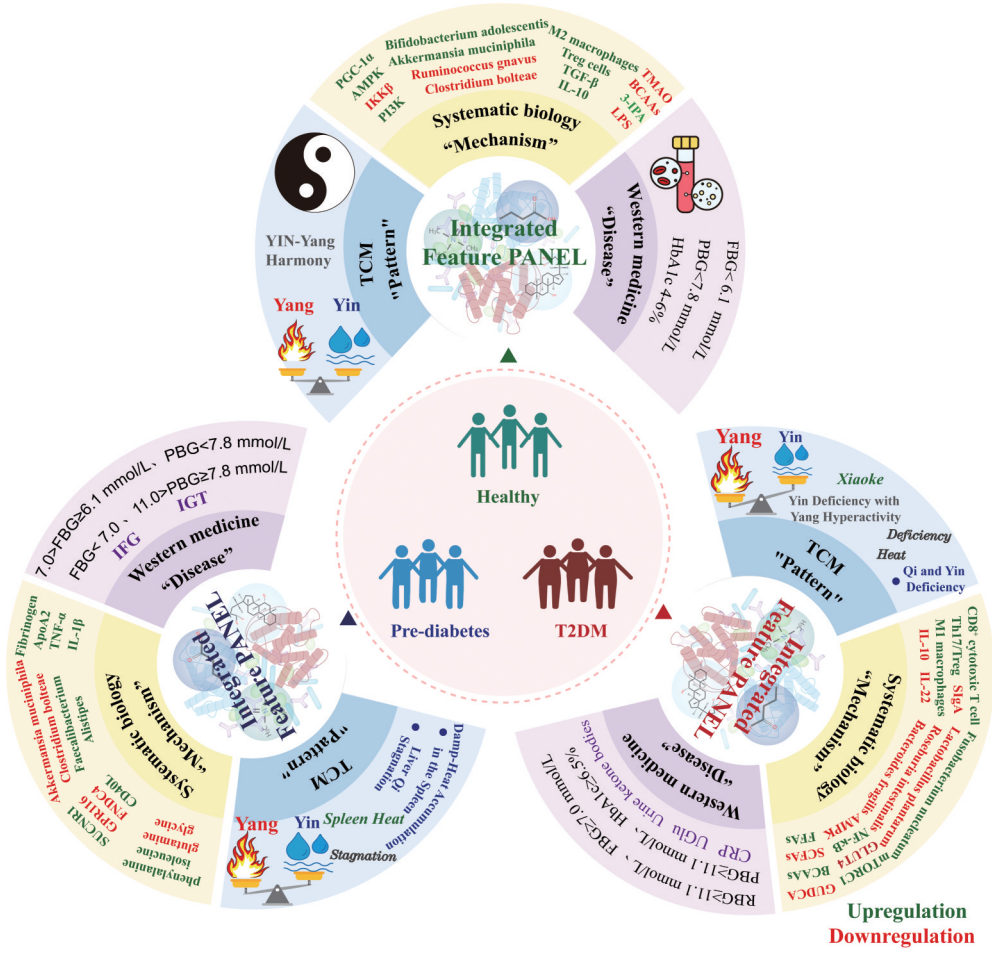


Figure 1　Revealing the holistic and dynamic features of disease progression through an integrated analysis of TCM "pattern", Western medicine "disease", and systematic biology "mechanisms"

系统状态的周期性节律与确定性规则下的不可预测性。中医理论在多个层面上与之相合: 阴阳五行理论模型反映了非线性系统的相互作用与动态平衡; 整体功能调节的治疗模式则体现了系统性、自相似性及自组织性原理。中药方剂具有典型的复杂性与非线性[11], 运用非线性理论阐释其整体调节作用, 为从代谢网络的动态行为视角理解经典名方药效分子群协同量化规律及其作用机制提供了跨学科衔接点。

本研究以糖尿病演变与转归整合特征PANEL为指征, 通过AI迁移学习、因果学习, 联通“临床–基础”, 建立玉泉丸/消渴方化学成分受生物调控的非线性量效方程 (振荡与混沌), 开发多尺度AI–生物系统–中医药分子整体状态耦合模型, 量化挖掘药效涌现特征, 揭示玉泉丸/消渴方降糖分子群协同量化规律; 运用生成式AI解析玉泉丸/消渴方降糖分子群作用机制。

2.1　分析代谢网络振荡与混沌行为, 建立糖尿病相关代谢网络的非线性动力学模型　获取玉泉丸/消渴方及其与糖尿病治疗相关的代谢网络, 聚焦葡萄糖代谢、能量代谢、胰岛素信号传导等核心代谢网络, 采用常微分方程建立相应代谢网络动力学模型, 设置代谢物浓度、酶促反应速度、反馈调节等变量参数; 在模型中引入反馈时滞、基于米氏方程的酶动力学、代谢物浓度阈值函数等非线性项, 以增强系统的动力学复杂性与现实性; 在分析阶段, 利用计算生物学软件 (如COPASI或MATLAB/SimBiology), 采用定性分析与数值分析方法识别系统的振荡与混沌区域进行动态仿真, 运用Lyapunov指数计算系统轨道对初始条件的敏感性, 识别混沌窗口, 结合分岔图分析关键生理参数 (如胰岛素敏感性) 变化下系统从稳态经振荡向混沌态转移的动态边界, 探讨疾病状态是否可视作代谢系统陷入某种不稳定的复杂动态结构中, 并探索系统响应中可能存在的跃迁点、双稳态区或饱和等效应的调控区间。

2.2　引入药物干预效应建立药物剂量–效应模型, 揭示其系统稳定性的调控机制　基于玉泉丸/消渴方的成分作用机制与网络靶点信息, 确定其在糖尿病代谢网络模型中影响的关键参数或通路。设计药物剂量作为

连续控制变量, 引入模型控制项, 建立玉泉丸/消渴方参与下新的代谢网络动力学模型。模拟不同剂量水平下系统行为的演化轨迹, 考察玉泉丸/消渴方干预后的振荡与混沌行为的变化, 进而探究玉泉丸/消渴方干预是否可抑制振荡或抑制混沌, 实现系统稳定化。最后分析系统响应变量 (如血糖浓度、振荡幅度、Lyapunov指数) 随剂量变化的趋势, 建立剂量—效应非线性方程。设置不同病理初值 (如高血糖、低胰岛素), 识别干预前后系统响应与状态跃迁行为, 重点关注不同剂量是否能引导系统从混沌状态转变为稳态或可控周期振荡态, 可视化展示剂量−系统行为转变图谱, 建立具备解释力与预测力的非线性量效调控模型, 揭示其系统稳定性的调控机制。

2.3 开发多尺度AI−生物−中医药耦合模型, 量化药效涌现特征 基于糖尿病演变与转归整合特征PANEL, 可体现中医“证”+西医“病”+系统生物学“理”综合内涵的实事, 借助PANEL−图神经网络 (GNN) 可解释性AI技术, 开展多尺度AI−生物−中医药耦合模型, 旨在量化解析降糖药物作用中涌现的分子群体规律, 据此可进一步建立药物协同作用的量化分析平台, 包括: 建立成分−网络调控机制的计算模型; 执行多状态动力学分析并绘制相应的状态转移图谱; 计算并阐释多成分特征的影响权重。

2.4 基于经典模型与人源化模型解析经典名方药效分子群作用机制 Zhang等[12,13]前期基于多种动物模型系统评价玉泉丸/消渴方的降糖药效, 整合糖尿病演变与转归相关特征PANEL, 运用迁移学习、因果学习等方法, 联通“临床−基础”研究维度, 结合空间代谢组学、蛋白质组学与转录组学技术, 系统挖掘消渴方/玉泉丸的作用靶标 (群) 及其涉及的主要信号通路, 从而系统阐释其降糖作用机制。

3 归于临床: 验证经典名方作用分子并发现药效更优的降糖新复方

基于玉泉丸/消渴方降糖分子群的筛选及其作用机制的解析, 建立“智能发现−协同解构−系统优化”研究体系与新的研究范式, 并在玉泉丸/消渴方研究中评估其适用性; 发现临床疗效更显著、适宜病证更明确、作用机制更清晰的降糖新复方, 回归临床开展具有循证医学证据的疗效验证, 实现研究闭环。

3.1 优效新复方组成分子发现与临床前药学研究 以玉泉丸/消渴方中鉴定的降糖分子群为基础, 开展系统的临床前药学研究。药效与安全性评价将综合运用经典动物模型、细胞模型、人源化模型及类器官等多层次技术平台, 全面评估其有效性及毒理特性。同时, 系统完成辅料筛选、剂型设计、生产工艺优化、质控关键点确立、质量标准制定、稳定性考察及包装储存条件确定等药学研究内容。

3.2 优效新复方临床疗效循证医学验证 招募符合2型糖尿病西医诊断标准, 并具备中医“消渴”相应证候 (如气虚内热证、气阴不足证) 的患者, 结合玉泉丸、消渴方及优效新复方的临床定位, 设置入组与排除标准 (中医“证”+西医“病”), 分为二甲双胍组、玉泉丸组、消渴方组、新复方组开展具有循证医学支持的临床试验, 验证新复方临床疗效 (包括降糖疗效、整体状态调整、不良反应等); 同时, 采集临床试验各组别血液、粪便等样本, 从糖尿病演变与转归整合特征PANEL和代表性生物机制指征角度, 评价新复方对整合特征PANEL的扰动及佐证生物学机制。

3.3 构建“智能发现−协同解构−系统优化”研究体系 在“源于临床−归于临床”策略指导下的共性研究思路、关键技术、试验体系等, 开展基于优效新复方对中西医诊治标准、糖尿病演变与转归整合特征PANEL的生物量化效应, 运用基于GNN的半监督深度生成模型图像化整体评价技术, 对药效相关分子网络的振荡稳定性、混沌鲁棒性和涌现优越性进行整体评价, 构建“智能发现−协同解构−系统优化”研究体系, 并评估其在玉泉丸/消渴方复杂作用分子解析、优效新复方创制中的适用性, 最后形成基于中医优势病种与经典名方的复杂作用分子解析研究的新范式。

4 讨论

本文以中医优势病种“消渴”与经典名方“玉泉丸”、“消渴方”为例, 结合所开展的系列研究工作的发现, 提出源于临床发现作用分子的研究思路, 旨在为经典名方的开发提出新的思路。“经典名方复杂作用分子解析”, 是运用现代科学解读中医药学原理的重要内容。然而,该领域目前仍存在“缺乏关联疾病演变、关联临床疗效”这一科学问题, 其症结在于缺乏以临床为起点与终点的闭环研究, 导致相关复杂作用分子解析结论“是否与疾病相关、与临床相关”难以回答。

经典名方源于长期的中医临床实践, 其形成基于对人体的动态观察与经验总结, 其作用机制与适应症本质上是与复杂病理状态的动态变化密切相关的, 因此, 本文以“源于临床−归于临床”研究策略: ① “源于临床”发现疾病发生发展动态整体特征, 以消渴 (2型糖尿病) 为例, 从临床多模态纵向数据中识别学习糖尿病演变与转归 (体现“分子整体状态医学”), 并以此为联通“临床−基础”的纽带与指针, 进而系统揭示经典名方的药效分子群及其作用机制; ② “归于临床”是验证机制研究成果、实现临床转化与应用突破的重要路径, 在解析经典名方药效物质及作用机制的基础上,

针对疾病动态演变中的关键环节, 设计并构建药效更优、组分更为合理的新型复方, 通过后续严格的临床前及临床研究, 验证新复方的有效性及安全性, 最终实现研究成果向临床应用的转化, 完成从临床中来、到临床中去的完整闭环。

本文引入交叉AI技术, 重点结合疾病本身的时间异质性与动态特征[14,15]。以2型糖尿病为例, 其病程具有非平稳、跨尺度耦合和自发振荡等特点, 其内源性与外源性因素往往难以区分, 易将疾病自然波动误判为治疗效应[16,17]。同时, 多模态时序数据存在强异质性和不规则采样, 使得传统相关性分析易受混杂因素和批次效应干扰, 难以捕捉关键动态模式[18]。经典名方的药效分子群多发生于通路层级, 但由于缺乏可量化的通路级控制量, 限制了给药方案的精准优化; 黑箱式预测难以提供可解释、可校准参数与可审计不确定度[19,20]。因此, 在生成式AI框架下可识别地学习内源病程状态, 并获得分子群在通路层面的控制量, 成为一个关键突破口。借助Transformer大模型技术、计算机视觉 (CV) 与自然语言处理 (NLP) 的融合算法等, 可实现从经验性描述到可检验、可计算与可控化的机制表征转变, 以及实现AI结果从“关联分析”向“因果阐释”转化, 全面提升结果的可解释性和回溯性。

发现与验证新复方临床疗效, 推动创制确有疗效的现代中药研究由“经验传承”向“精准设计”跨越, 已成为推进现代中药创新发展的核心动力[21]。本文以经典名方“玉泉丸”与“消渴方”与中医优势病种“消渴” (2型糖尿病) 为例, 提出一种系统研究思路 (图2): 首先基于经典名方药效分子群及其机制, 开展药效优化设计, 从细胞模型、人源化动物及类器官等多层次评估受药物干预后疾病演变特征生物量化效应; 构建兼具振荡稳定性、混沌鲁棒性和涌现优越性的“智能发现–协同解构–系统优化”研究体系; 进而开展有效性、安全性、成药性评价究, 创制临床疗效更显著、适宜病证更明确、作用机制更清晰的多成分新复方, 并开展具有

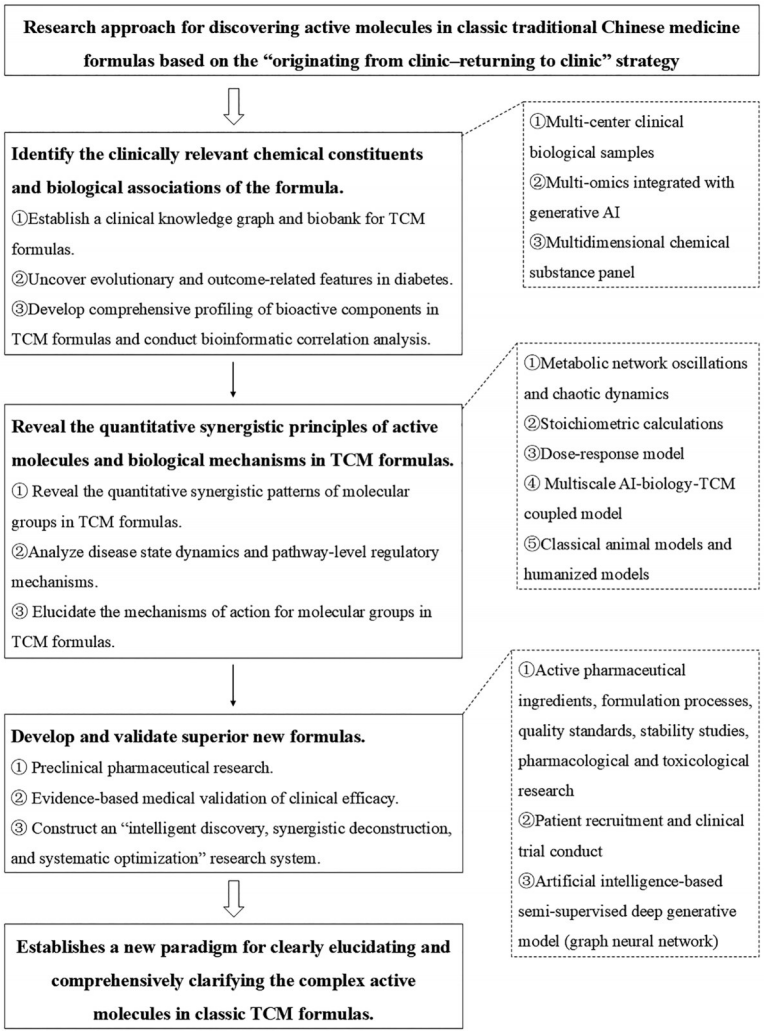


Figure 2　Research approach for discovering active molecules in classic traditional Chinese medicine formulas based on the "originating from clinic-returning to clinic" strategy

临床循证证据支撑疗效验证; 最终凝练共性, 构建注重现代科学解读中医药学原理、创制优效新复方的新案例与新范式。

作者贡献: 张颖负责文献调研和文章撰写; 刘真真、王爱婷、龙江兰负责文章修改; 吕昊、邓科君和林昊负责人工智能算法设计; 鄢丹负责文章框架设计和修改。

利益冲突: 所有作者和所设计的内容不存在潜在利益冲突。

References

[1] Wang J, Zheng M, Guo Q, et al. Dominant diseases of traditional Chinese medicine (TCM) [J]. Integr Med Res, 2022, 11: 100872.

[2] 14th five-year plan for the development of traditional Chinese medicine [EB/OL]. Beijing: General Office of the State Council. 2022-03-29 [2025-11-19]. https://www. gov. cn/xinwen/2022-03/29/content_5682270.htm.

[3] Tian G, Zhao C, Zhang X, et al. Evidence-based traditional Chinese medicine research: two decades of development, its impact, and breakthrough [J]. J Evid Based Med, 2021, 14: 65-74.

[4] Li D, Guo H, Niu L, et al. Clinical value-oriented research paradigm about inheritance and innovation development of TCM dominant diseases [J]. Chin Herb Med, 2023, 15: 476-484.

[5] Luan X, Zhang LJ, Li XQ, et al. Compound-based Chinese medicine formula: from discovery to compatibility mechanism [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 254: 112687.

[6] Jia L, Shen C, Lai B, et al. Traditional Chinese medicine could play an important role in diabetes management: commentary on "National Chinese medicine guideline for the prevention and treatment of diabetes in primary care (2022)" [J]. J Diabetes, 2024, 16: e13532.

[7] Long JL, Yang H, Yang ZR, et al. Integrated biomarker profiling of the metabolome associated with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in large-scale Chinese patients [J]. Clin Transl Med, 2021, 11: e432.

[8] Ghosh S, Zhao X, Alim M, et al. Artificial intelligence applied to 'omics data in liver disease: towards a personalised approach for diagnosis, prognosis and treatment [J]. Gut, 2025, 74: 295-311.

[9] Xu Y, Jiang X, Hu Z. Synergizing metabolomics and artificial intelligence for advancing precision oncology [J]. Trends Mol Med, 2025, 31: 692-701.

[10] Yang H, Luo YM, Ren XL, et al. Risk prediction of diabetes: big data mining with fusion of multifarious physical examination indicators [J]. Inform Fusion, 2021, 75: 140-149.

[11] Lv DM, Huang LQ, Yang HJ, et al. A brief discussion of nonlinear characteristics and their application in the field of traditional Chinese medicine [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol (世界科学技术−中医药现代化), 2004, 6: 11-14.

[12] Zhang J, Ma WJ, Dong LJ, et al. Exploration on bioactive equivalent combinatorial components of Xiaoke formula and its mechanism based on insulin resistance mice [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2024, 59: 1698-1705.

[13] Ma WJ, Long JL, Dong LJ, et al. Uncovering the key pharmacodynamic material basis and possible molecular mechanism of Xiaoke formulation improve insulin resistant through a comprehensive investigation [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 323: 117752.

[14] Mardinoglu A, Turkez H, Shong M, et al. Longitudinal big biological data in the AI era [J]. Mol Syst Biol, 2025, 21: 1147-1165.

[15] Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine [J]. Metabolism, 2017, 69S: S36-S40.

[16] Beulens J, Rutters F, Rydén L, et al. Risk and management of pre-diabetes [J]. Eur J Prev Cardiol, 2019, 26(2_suppl): 47-54.

[17] Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes [J]. Lancet, 2017, 389: 2239-2251.

[18] Hong N, Whittier DE, Glüer CC, et al.. The potential role for artificial intelligence in fracture risk prediction [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2024, 12: 596-600.

[19] Rudin C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead [J]. Nat Mach Intell, 2019, 1: 206-215.

[20] Yan MY, Qin JA, Yan D. Performance evaluation and application value of large language models in the prediction of drug-drug interactions [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2025, 60: 2122-2131.

[21] Notice on issuing the "14th Five-Year Plan" for scientific and technological innovation in traditional Chinese medicine (No. Guoke Fa She [2022] No. 234) [EB/OL]. Beijing: Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China & National Administration of Traditional Chinese Medicine. 2022 [2025-11-19]. https://www. most. gov. cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgknr/fgzc/gfxwj/gfxwj2022/202301/t20230116_184238.html.