# 基于分子整体状态医学解析中药“多成分−多靶标”协同调控的中尺度机制研究思路

刘 舒[1,4], 王爱婷[1,4], 龙江兰[2,4], 刘娟娟[1,4], 邓科君[3*], 林 昊[3*], 张 颖[1,4*], 鄢 丹[1,2,4*]

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院药剂科, 北京 100050; 2. 北京市临床药学研究所, 北京 101300; 3. 电子科技大学生命科学与技术学院, 四川 成都 610054; 4. 源于临床的中药创新药研发北京市重点实验室, 北京 101300)

**摘要**: 阐释“多成分−多靶标”协同调控机制, 是推动中药创新发展的重要命题, 但囿于“是否与整体疗效相关、与疾病转归相关”而备受关注。立足分子整体状态医学和中尺度关键功能模块 (功能聚集体) 发挥中药整体疗效的特点, 以中医优势病种“消渴”与经典名方“消渴方”为示范, 遵循“源于临床−证于试验−归于临床”策略, 从临床回顾性匹配队列切入, 发现糖尿病分子整体特征及其经消渴方治疗后的转归; 以此关联临床与基础, 识别消渴方降糖中尺度关键功能模块, 解析多成分作用于模块内多靶点的非线性调控规律; 回归临床前瞻性试验, 利用中尺度关键功能模块整体应答, 确证消渴方降糖协同调控机制, 实现机制阐释从“宏观表型”“微观分子”走向“系统整合”, 形成解析中药“多成分−多靶标”协同调控机制的新范式、新技术。

**关键词**: 分子整体状态医学; 整合标志物; 分子演变轨迹; 多成分−多靶标; 中尺度机制

**中图分类号**: R917 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)07-2457-07

# A research framework for elucidating the mesoscale mechanisms of "multi-component, multi-target" synergistic regulation in traditional Chinese medicine based on molecular holistic state medicine

LIU Shu[1,4], WANG Ai-ting[1,4], LONG Jiang-lan[2,4], LIU Juan-juan[1,4], DENG Ke-jun[3*], LIN Hao[3*], ZHANG Ying[1,4*], YAN Dan[1,2,4*]

(*1. Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Beijing Institute of Clinical Pharmacy, Beijing 101300, China; 3. School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 4. Beijing Key Laboratory of Clinical-Based Innovative Drug R&D of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101300, China*)

**Abstract**: Deciphering the "multi-component, multi-target" synergistic regulation of traditional Chinese medicine (TCM) is a pivotal scientific challenge, particularly given ongoing debates over its relevance to holistic therapeutic outcomes and disease prognosis. Building on the framework of Molecular Holistic State Medicine and the concept that mesoscale key functional modules, termed functional assemblies, serve as the structural basis for TCM's holistic efficacy, this study employs "Xiaoke", a condition where TCM demonstrates recognized therapeutic advantages, and the classical formula Xiaoke Prescription as a proof-of-concept model. Guided by the translational

收稿日期: 2026-05-16; 修回日期: 2026-06-09.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (U24A20789, 82130112); 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; hlin@uestc.edu.cn;
Tel: 86-10-63139318, E-mail: zhangying941201@126.com; danyan@ccmu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2026-0565

principle of "from clinical observation, through experimental validation, back to clinical confirmation", the investigation starts with a retrospective matched clinical cohort to characterize the molecular holistic profile of diabetes and its evolution under Xiaoke Prescription treatment. These clinical findings are then integrated with mechanistic studies to identify the mesoscale key functional modules responsible for Xiaoke Prescription's antidiabetic effects and to reveal the nonlinear regulatory dynamics through which multiple bioactive components modulate multiple targets within these modules. Finally, prospective clinical trials are conducted to verify the synergistic antidiabetic mechanisms of Xiaoke Prescription through the holistic response of the identified mesoscale modules. By shifting mechanistic interpretation from "macroscopic phenotypes" and "microscopic molecules" to "systems-level integration", this study proposes a novel paradigm and technical platform for unraveling the "multi-component, multi-target" synergistic mechanisms underlying TCM interventions.

**Key words**: molecular holistic state medicine; integrative biomarker; molecular evolutionary trajectory; multi-component, multi-target; mesoscale mechanism

探索符合中药特点的“多成分−多靶标”协同调控机制, 已成为推动中药创新发展的核心命题之一。然而, 当前“组织、器官、机体水平药效宏观表型 (大尺度), 机制阐释不清; 单一成分信号通路基因、蛋白质微观分子 (小尺度), 整体关联不强”备受诟病, 已成为中药“多成分−多靶标”协同调控机制研究领域, 不可回避的科学问题[1]。

面对中药“多成分−多靶标”协同调控的机制阐释, “是否与整体疗效相关、与疾病转归相关”的难题, 本文秉持“源于临床−证于试验−归于临床”研究策略, 立足分子整体状态医学和中尺度关键功能模块 (功能聚集体) 发挥中药整体疗效的特点, 以中医优势病种“消渴”与经典名方“消渴方”为示范, 提出基于分子整体状态医学的中尺度机制研究思路: ① 从拥有的临床回顾性匹配队列入手, 发现疾病 (含证候) 分子整体特征及其经中药治疗后的动态转归; ② 以此为纽带与指针, 关联临床与基础, 识别中药“多成分−多靶标”协同调控的中尺度关键功能模块, 解析多成分作用于模块内多靶点的非线性调控规律; ③ 基于中尺度关键模块的整体应答, 回归临床前瞻性试验, 确证中药“多成分−多靶标”协同调控机制。从而推动机制阐释从“宏观表型”“微观分子”走向“系统整合”, 为解决当前机制阐释难关整体疗效、难关疾病转归提供新方法、新思路。

## 1 源于临床: 基于分子整体状态医学的疾病分子整体特征识别与动态转归刻画

西医还原论靶标明确但整体疗效关联性不足; 中医整体观系统把握机体系统状态但缺乏可量化的分子机制支撑。二者在宏观表型与微观分子之间缺乏具有生物学意义的中间组织层级。为此, 提出以系统生物学理论为基础, 融合中医学的整体观念, 强调关注生命整体状态的分子整体状态医学 (图 1): 从临床整体现象出发, 借助人工智能与计算模型, 通过对关键分子群进行动态追踪, 刻画机体在时空维度的整体生物学演变规律, 为疾病的早期识别与动态监测提供理论基础与技术路径; 同时将整体状态的变化信号向基础研究延伸, 为中药协同调控机制的临床关联阐释开辟新的路径; 最终经由循证医学验证, 实现临床需求与科学研究的双向耦合。

### 1.1 整合标志物的构建: 从多组学数据到系统状态感知

现有医学体系以群体统计均值作为健康判断标准, 往往忽视个体间的基线差异。整合式个人组学分析 (iPOP) 研究表明, 基于个体纵向数据建立的个人基线, 能够比群体参考值更早识别出生理状态的偏离, 提示对个体动态轨迹的持续追踪具有重要的临床意义[2,3]。在分子整体状态医学框架下, 整合标志物可为个体化基线的构建与追踪提供可量化的分子基础, 实现“以局部表征整体”。其以中医证候分型与西医疾病诊疗指标为基准, 融合多种机器学习方法, 从高维异构的多组学数据中筛选出与疾病演变真正相关的关键分子群, 构成综合生物标志物集合, 贯通中医“证”、西医“病”与系统生物学“理”。

复杂疾病涉及多种生物过程失调, 单一靶点难以解释疾病的发生发展过程[4]; 而多组学数据的高维、异质与低信噪比带来过拟合与泛化不足等挑战[5,6]。在中药干预引入大量化学成分、与疾病本身的组学信号相互叠加时尤为突出。为此, 整合标志物的构建从数据整合、特征筛选与可解释性三个层面协同对应[7-10]。数据整合层面, 采用中间层整合策略, 先对各组学数据分别降维提取特征, 再与压缩后的特征空间进行融合, 减轻了早期整合的噪声放大效应, 且保留了跨组学间的生物学关联, 其运行逻辑与中医证候多维信息叠加相适应。特征筛选层面, 遵循“降维−筛选−验证”的递进逻辑, 运用变分自编码器 (VAE) 等深度学习模型提取核心特征, 继以 LASSO 等回归方法筛选关键变量,

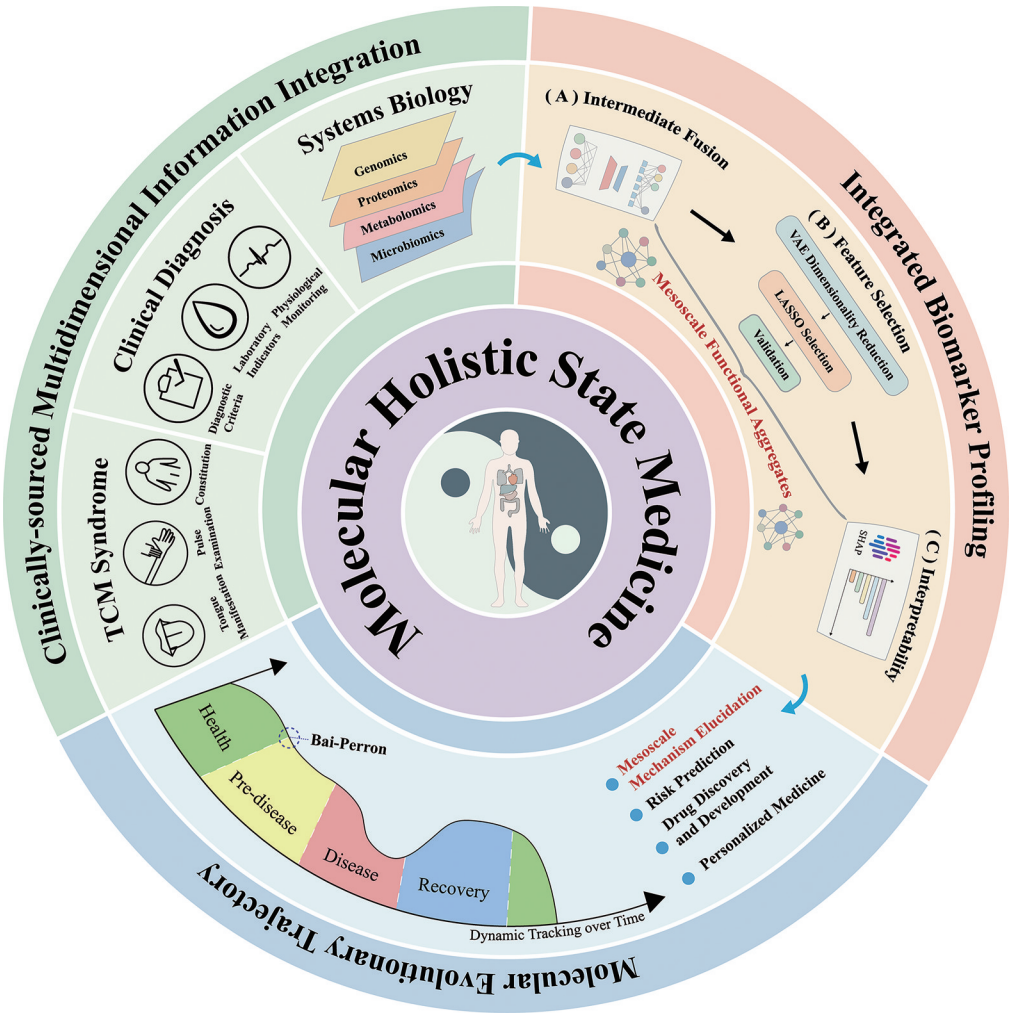



**Figure 1**　Molecular holistic state medicine framework integrating clinically-sourced multi-omics data to construct integrative biomarkers, track molecular evolutionary trajectories, and elucidate disease mechanisms *via* mesoscale functional aggregates

经验证后确立具有稳健性的整合标志物群。可解释性层面, 借助SHAP等模型解释不同特征对模型预测的贡献程度, 使特征分子可回溯至具体生物学通路, 实现数据驱动与机制阐释的闭环。

整合标志物所筛选的特征分子群, 其生物学本质是对中尺度关键功能模块状态的系统性表征。中尺度功能模块介于宏观表型与微观分子之间, 包括特定蛋白质复合物、信号模块、菌群–代谢物功能单元等, 是生物网络中承载系统功能的关键枢纽。单一特征分子仅反映模块内局部节点的状态变化, 而由多特征分子协同构成的整合标志物, 则能够捕捉中尺度模块整体功能状态的偏移, 为临床分子整体特征向基础研究的映射提供可操作路径。Long等[11]基于1 705例多中心临床队列, 综合运用非靶向与靶向代谢组学及XGBoost机器学习方法, 构建了包含LPC (P-16:0)、*L*-异亮氨酸等10个标志物的整合生物标志物谱 (IBP), 在识别空腹血糖受损 (AUC = 0.804) 和2型糖尿病 (AUC = 0.936) 方面均优于单一标志物, 体现了整合标志物具有感知机体整体状态的临床应用潜力。

**1.2　分子演变轨迹的刻画: 疾病动态转归的追踪与表征**　疾病的演变是一个连续、多维的状态转移过程, 遵循一定的时间依赖性生物学规律。现有医学体系以静态诊断模式为主, 往往无法有效观测疾病动态发展的趋势; 当宏观症状显现时, 通常已伴随相当程度的组织损伤与功能异常, 这一诊断滞后性问题在慢性病的防治中尤为突出。分子演变轨迹以整合标志物为驱动, 通过对特征分子 (群) 在健康–疾病前期–疾病期–治疗后恢复期的时空分布进行横向关联与纵向时序分析, 绘制疾病变化的动态过程, 反映个体整体状态连续变化的“动态指纹”, 从而推动对疾病的认识由静态转为动态, 由群体横截面研究转为基于个体的纵向基线追踪。

分子演变轨迹旨在刻画疾病在分子层面的整体特征, 即“疾病分子整体特征”, 表现为机体在特定疾病阶

段, 多组学分子网络协同失调所呈现的系统性模式。健康期、疾病前期、疾病期与恢复期各对应不同的分子整体特征, 期间的转变构成疾病演变的分子重塑过程。在技术层面, 可运用Bai-Perron断点检测方法确定特征分子随疾病变化时其状态转折的时间节点, 并运用时间序列分析方法评估特征分子的变化趋势, 由此为疾病的风险预测、演变评估和疗效评判提供指导[12]。值得关注的是, 生成式人工智能为多组学数据的内在逻辑关联挖掘与分子演变轨迹的刻画提供了重要技术支撑, 通过对海量多组学数据进行非线性建模与潜在特征学习, 有助于揭示传统方法难以捕捉的跨组学关联与动态演化模式, 进一步提升轨迹刻画的精度与预测效能, 并在中药复杂机制的解析中展现出一定的应用潜力[13-15]。

分子演变轨迹的刻画, 为中医“传变”思想提供了现代分子生物学的表征路径。《素问·玉机真藏论》载: “五脏相通, 移皆有次”, “传”指病位的转移, “变”即病性的转变, 后世演变出卫气营血、六经传变等不同学术思想。分子演变轨迹通过追踪整合标志物的变化趋势, 在分子层面捕捉疾病病位转移或病性转变的过程, 实现了对中医传变思想的现代科学表征。中药干预通过重塑疾病分子整体特征, 使机体的分子整体状态向健康方向转归, 这一过程在分子演变轨迹中得以量化呈现, 为后续关联基础研究提供了临床导向的分子依据。由此, 分子演变轨迹为长期以经验描述形式存在的传变理论赋予了可观测、可检验的实证内涵, 推动其由经验性规律总结向现代科学命题转化, 使这一源于临床经验的理论在分子层面获得了新的科学内涵。

## 2 证于试验: “多成分−多靶标”协同调控中尺度关键功能模块的识别与调控规律解析

**2.1 以分子整体特征为导向的中尺度关键功能模块识别** 传统中药靶标研究存在着“缺乏关联临床疗效”的问题, 主要药效物质不清、关键作用靶点不明使得体外筛选确定的候选靶点与真正起效的靶点之间存在偏差。传统筛选先导化合物依靠高通量技术手段, 存在耗时长、命中率低等问题[16]。中药多组分、多靶点协同作用的特点, 决定了聚焦局部通路难以全面揭示其作用机制, 整体层面的系统性分析因而不可或缺。

在分子整体状态医学框架下, 以疾病分子整体特征为导向, 通过人工智能技术, 将临床队列中发现的整合标志物特征分子映射至动物与细胞实验体系, 识别中药“多成分−多靶标”协同调控的中尺度关键功能模块。Zhao等[17]的研究指出, 中药复方对疾病网络的调控具有层级递进性, 从关键靶点延伸至信号通路, 进而在枢纽节点层面形成系统性效应, 提示中药的作用机制需要在多个组织层级上加以整合理解, 这与以中尺度功能模块作为分析单元的研究思路在生物学认识上相契合。

与传统体外筛选相比, 以疾病分子整体特征为导向所发现的中尺度功能模块, 与真实临床疗效相关联, 具有更高的临床转化潜力。研究借助迁移学习、因果学习等技术手段, 将经消渴方干预后的糖尿病分子演变轨迹映射至动物与细胞水平, 发现其降糖作用涉及胰岛素信号通路、AMPK信号通路以及mTOR信号通路等关键靶标, 这些靶标共同构成糖代谢调控网络中的中尺度功能模块。进一步地, 以中尺度功能模块为分析单元, 可将分散的多靶标信息整合为具有生物学意义的系统性调控规律, 为后续解析中药多成分协同作用机制奠定结构基础。

**2.2 中药多成分协同作用于模块内多靶点的机制解析** 中药“多成分−多靶标”的作用特点决定了其机制研究的复杂性: 宏观层面, 机体水平的药效表型难以与微观分子机制建立清晰关联; 微观层面, 单一成分的信号通路研究又难以反映中药整体疗效, 整体关联性不强。以中尺度功能模块为分析单元, 识别多成分协同作用的系统性靶标网络, 解析其非线性调控规律, 再基于模块整体应答回归临床确证, 构成“源于临床−证于试验−归于临床”的研究思路[18]。

消渴方由黄连、黄芪、金银花组成, 含有小檗碱、绿原酸、黄芪甲苷等多种活性成分。研究表明, 上述成分在胰岛素抵抗病理状态下, 其在血浆及肝脏中的分布与代谢特征与正常状态存在显著差异, 提示多成分在病理环境中存在协同性的靶向重分配[19]。网络药理学分析显示, 上述成分的潜在靶标涵盖SRC、JUN、HRAS、NOS3、FGF2等多个节点, 共同汇聚于以PI3K/AKT为核心的信号调控模块, 即中尺度关键功能模块。体外实验证实, 多种活性成分协同作用于该模块内的多个靶标, 通过上调PI3K表达、促进AKT磷酸化, 改变了模块的结构−功能关系, 进而改善胰岛素抵抗, 重塑糖尿病的分子整体特征[20]。

上述研究表明, 在分子整体状态医学框架下, 以疾病分子整体特征为切入点, 以中尺度功能模块为分析单元, 能够将消渴方“多成分−多靶标”的协同效应还原为可量化、可验证、可关联临床的系统性作用机制。后续研究将进一步溯源中尺度模块的组织来源与细胞定位, 解析多成分在模块层面的非线性调控规律, 并基于模块整体应答设计前瞻性临床试验, 实现消渴方中尺度协同调控机制的临床水平验证。

## 3 归于临床: 基于中尺度关键模块整体应答确证协同调控机制

**3.1 中尺度模块整体应答评价** 传统中药疗效评价多依赖宏观临床指标, 难以反映中药在分子层面的系

统性调控效应; 而基于中尺度功能模块整体应答的评价体系, 则能够将分子机制层面的变化与临床疗效直接关联, 为前瞻性临床试验提供可量化的评价依据。

中尺度模块整体应答评价的核心, 在于以“证于试验”阶段所识别的中尺度关键功能模块为靶标, 追踪中药干预前后模块内多靶点的整体状态变化。具体而言, 通过监测整合标志物特征分子群在治疗过程中的动态偏离, 结合分子演变轨迹的时序分析, 评估中药干预是否有效重塑了模块的“结构–功能”关系, 进而判断疾病分子整体特征是否向健康方向转归。这一评价路径将微观分子机制与宏观临床疗效贯通, 使中药“多成分–多靶标”协同调控的系统性效应得以在临床层面量化呈现。

**3.2　分子整体状态医学框架的应用前景与转化路径**　分子整体状态医学框架的价值, 不仅体现于对中药“多成分–多靶标”协同调控机制的阐释, 更在于其所提供的整合性研究范式具有更广泛的应用潜力。具体而言, 该框架在保留还原论微观解析能力的同时, 借整合标志物将模糊的“整体状态”转化为可量化的分子表征: 一方面为还原论补充跨组学的动态整合维度, 服务于慢性病与复杂疾病的机制研究; 另一方面推动中医“证候”由经验描述走向客观判别, 助力中医辨证的现代化。

在药物研发层面, 分子整体状态医学框架为靶标发现和先导化合物筛选提供了新的可能。在此基础上, 建立降糖药物智能设计平台, 通过机器学习预测候选化合物、提高筛选效率, 并利用SPR等技术测量化合物与靶标蛋白间的亲和力和动力学参数, 进一步确认先导化合物, 在拟人源化模型中评估其安全性和有效性, 为中医药现代化发展和创新药物研发提供了切实可行的转化路径[12]。

## 4　讨论

本文基于分子整体状态医学, 提出了一种阐释中药“多成分–多靶标”协同调控机制的整合研究思路(图2)。在分子整体状态医学的概念下, 通过引入中尺度功能模块这一分析单元, 在宏观表型与微观分子之间构建了具有生物学意义的组织框架, 为中西医诊疗模式的实质性融合提供了结构基础。同时在单一靶标与全局网络之间提供了具有生物学意义的中间操作层: 模块内多靶点的协同状态既可被整合标志物量化感知, 又可通过分子演变轨迹动态追踪, 为靶标发现与药效评价提供了兼顾整体性与可操作性的方法论框架。区别于系统药理学对复杂参数模型的依赖、网络药理学对静态二元网络的侧重, 以及空间多组学在高成本与跨尺度整合上的局限, 本文引入的中尺度功能模块作为“宏观表型–微观分子”之间的可操作分析单元, 使中药多靶点的协同状态既能被整合标志物量化感知, 又能通过演变轨迹动态追踪。该框架在维持整体性的同时兼顾了可计算、可验证的方法论需求, 避免了传统方法在全局网络与单一靶标之间的断层, 为中药“多成分–多靶标”协同调控的解析提供了区别于现有技术的全新路径[21,22]。




**Figure 2**　Elucidating the mesoscale mechanisms of "multi-components, multi-targets" synergistic regulation in traditional Chinese medicine based on molecular holistic state medicine

中尺度功能模块作为药物作用靶标的引入, 为多靶点联合干预策略的设计提供了新的理论依据。传统药物研发以单一蛋白为靶标, 在复杂疾病中往往面临靶标覆盖度不足、难以有效干预多通路驱动的病理网络等问题, 且易诱发耐药。例如, 临床上部分2型糖尿病患者对常规一线药物疗效欠佳, 近期研究表明, 这一现象的深层机制在于肠道菌群、代谢产物与肠道免疫之间多系统功能的协同失调[23], 而非某单一靶点的失效。以功能模块为分析单元, 则天然契合复杂疾病多

靶点协同干预的临床需求, 有助于在靶标筛选阶段提高临床相关性, 降低后期转化失败的风险[24-26]。当然, 如何将功能模块整体的可成药性转化为具体的药物设计方案, 仍面临相当的方法论挑战。就本文所提出的框架而言, 其贡献在于为上述工作提供前端的靶标识别与模块定位路径: 以疾病分子整体特征为导向所发现的中尺度功能模块, 天然关联真实临床疗效, 具有更高的转化优先级; 而模块层面的成药性转化, 则有赖于结构生物学、计算化学与临床药理学的进一步协入, 这也是本框架后续推进的重要方向。

需要指出的是, 分子整体状态医学目前尚处于概念构建与初步验证阶段, 仍面临若干现实局限。首先, 多组学数据的高维性与异质性使得机器学习模型的泛化能力尚不稳定; 其次, 在罕见病等数据积累不足领域, 其实用性仍需进一步探讨; 此外, 如何将分子演变轨迹模型与临床干预切实关联, 使之真正服务于个体化诊疗, 亦是后续工作需要重点突破的方向。未来, 随着多中心纵向队列数据的不断积累和生成式人工智能技术的持续进步, 分子整体状态医学有望在更广泛的中医优势病种中加以验证与推广, 从而为中医药的现代化研究与多种复杂疾病的有效干预提供新的思路与方法。

**作者贡献**: 刘舒负责文献调研和文章撰写; 张颖、王爱婷、龙江兰、刘娟娟负责文章修改; 邓科君、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] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11: 110-120.

[2] Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes [J]. Cell, 2012, 148: 1293-1307.

[3] Piening BD, Zhou W, Contrepois K, et al. Integrative personal omics profiles during periods of weight gain and loss [J]. Cell Syst, 2018, 6: 157-170.e8.

[4] Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: A network-based approach to human disease [J]. Nat Rev Genet, 2011, 12: 56-68.

[5] Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M, et al. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence [J]. BMC Med, 2019, 17: 195.

[6] Chen CY, Wang J, Pan DH, et al. Applications of multi-omics analysis in human diseases [J]. MedComm, 2023, 4: e315.

[7] Sharma D. Artificial intelligence, machine learning and omic data integration in osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2026, 34: 311-320.

[8] Zitnik M, Nguyen F, Wang B, et al. Machine learning for integrating data in biology and medicine: Principles, practice, and opportunities [J]. Inf Fusion, 2019, 50: 71-91.

[9] Ali S, Akhlaq F, Imran AS, et al. The enlightening role of explainable artificial intelligence in medical & healthcare domains: A systematic literature review [J]. Comput Biol Med, 2023, 166: 107555.

[10] Xu J, Chen T, Fang X, et al. Prediction model of pressure injury occurrence in diabetic patients during ICU hospitalization--XGBoost machine learning model can be interpreted based on SHAP [J]. Intensive Crit Care Nurs, 2024, 83: 103715.

[11] 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.

[12] Zhang Y, Long JL, Wang AT, et al. Discovery of the targets and lead compounds of traditional Chinese medicine based on the molecular trajectory of diabetes evolution [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2024, 59: 2199-2204.

[13] Liu QY, Zhang DF, Wang BY, et al. Network pharmacology: Advancing the application of large language models in traditional Chinese medicine research [J]. Sci Tradit Chin Med, 2025, 3: 113-123.

[14] Wang BY, Pan BY, Zhang TY, 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: e09456.

[15] Zhang P, Zhang DF, Zhou W, et al. Network pharmacology: Towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine [J]. Brief Bioinform, 2023, 25: bbad518.

[16] Scott DE, Bayly AR, Abell C, et al. Small molecules, big targets: Drug discovery faces the protein-protein interaction challenge [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15: 533-550.

[17] Zhao JN, Chen CY, Hua H, et al. From single-target to multi-target drugs: The significance of formula-derived nanoparticle drug discovery (FDD) as a novel paradigm for complex disease therapy [J]. Nano Today, 2026, 68: 103007.

[18] Zhang Y, Liu ZZ, Wang AT, et al. Research approach for discovering active molecules in classic traditional Chinese medicine formulas based on the "originating from clinic-returning to clinic" strategy [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2026, 61: 157-162.

[19] 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.

[20] 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.

[21] Zhang W, Huai Y, Miao Z, et al. Systems pharmacology for investigation of the mechanisms of action of traditional Chinese medicine in drug discovery [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 743.

[22] Liu X, Peng T, Xu M, et al. Spatial multi-omics: Deciphering technological landscape of integration of multi-omics and its applications [J]. J Hematol Oncol, 2024, 17: 72.

[23] Zhang Y, Wang A, Zhao W, et al. Microbial succinate promotes the response to metformin by upregulating secretory immunoglobulin a in intestinal immunity [J]. Gut Microbes, 2025, 17: 2450871.

[24] Medina-Franco JL, Giulianotti MA, Welmaker GS, et al. Shifting from the single to the multitarget paradigm in drug discovery [J]. Drug Discov Today, 2013, 18: 495-501.

[25] Makhoba XH, Viegas C Jr, Mosa RA, et al. Potential impact of the multi-target drug approach in the treatment of some complex diseases [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 3235-3249.

[26] Talevi A. Multi-target pharmacology: Possibilities and limitations of the "skeleton key approach" from a medicinal chemist perspective [J]. Front Pharmacol, 2015, 6: 205.