

• 专论 •

再论分子生药学——三十年,一个新起点

黄璐琦*, 郑汉, 袁媛, 郭娟

(中国中医科学院 道地药材品质保障与资源持续利用全国重点实验室, 北京 100700)

[摘要] 分子生药学自 1995 年概念提出至今三十年来, 已从概念萌芽成长为一门理论体系完善、技术方法成熟、应用范围广泛的前沿交叉学科。该文系统回顾了该学科在理论创新、技术标准、产业应用及平台建设等方面的重要进展, 包括生药分子鉴定技术标准、道地药材形成机制解析、珍稀资源保护模式建立、活性成分生物合成等领域的突破性成果; 阐述了分子生药学从学科和产业存在的现象为起点, 通过“问题衍生—假说预设—技术创新—理论丰富”的递进过程, 形成了一个在理论与实践相互作用下不断演进的学科研究范式; 分析了当前在分子鉴定精度、道地性形成机制、资源可持续利用等方面仍面临的挑战。展望未来, 分子生药学将与人工智能、全景组学、量子计算、生物制造、智能育种与基因编辑等前沿技术深度融合, 推动研究范式从“认识与揭示”向“预测与设计”的革命性转变, 迈向精准化、系统化与工程化的新起点, 为中医药现代化注入全新动力。

[关键词] 分子生药学; 学科演进; 道地药材; 人工智能; 生物制造; 智能育种

Molecular Pharmacognosy revisited: charting a new course after three decades

HUANG Lu-qi*, ZHENG Han, YUAN Yuan, GUO Juan

(State Key Laboratory for Quality Ensurance and Sustainable Use of Dao-di Herbs, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Since its conceptual inception in 1995, Molecular Pharmacognosy has evolved over three decades from a nascent idea into a frontier interdisciplinary discipline characterized by a comprehensive theoretical system, mature methodologies, and extensive applications. This paper systematically reviews the significant milestones of this discipline in theoretical innovation, technical standardization, industrial application, and platform construction. It highlights breakthrough achievements in areas such as technical standards for the molecular identification of crude drugs, elucidation of the formation mechanisms of Dao-di herbs, establishment of conservation models for rare and endangered resources, and biosynthesis of active compounds. The paper further elucidates the evolutionary research paradigm of Molecular Pharmacognosy. Originating from phenomena observed in both the discipline and the industry, this paradigm advances through a progressive cycle of problem derivation—hypothesis presupposition—technical innovation—theoretical enrichment, driven by the dynamic interplay between theory and practice. Furthermore, the paper analyzes current challenges regarding the precision of molecular identification, the complex mechanisms of geo-authenticity, and the sustainable utilization of resources. Molecular Pharmacognosy is poised to integrate deeply with frontier technologies such as artificial intelligence, pan-omics, quantum computing, biomanufacturing, smart breeding, and gene editing. This integration will drive a revolutionary shift in the research paradigm from recognition and revelation to prediction and design. Ultimately, these achievements will mark a new phase defined by precision, systematization, and engineering, injecting fresh momentum into the modernization of TCM.

[Key words] Molecular Pharmacognosy; disciplinary evolution; Dao-di herbs; artificial intelligence; biomanufacturing; smart breeding

DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20251212.412

[收稿日期] 2025-11-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82474040); 中国中医科学院研究生课程思政建设项目(KCSZ24001); 中央本级重大增减支项目(2060302)

[通信作者] * 黄璐琦, E-mail: huangluqi01@126.com

1995 年,笔者首次提出“分子生药学”(Molecular Pharmacognosy)的概念^[1],即基于生药学和分子生物学的理论及方法,在分子水平上研究药材的鉴定、生产和有效成分获取等。经过三十年的发展,分子生药学不仅解决了诸多传统生药学难题,也逐步构建起独具特色的研究体系,学科内涵与外延日臻成熟。本文立足于学科演进的内在逻辑,系统回顾分子生药学发展三十年的进展与范式形成,并展望未来发展路径。

1 学科已取得的进展

分子生药学已形成一套从理论创新到技术标准再到产业应用的系统性的创新链条,于 2022 年以“分子生药学推动中药资源创新发展”入选新时代中医药标志性科技成果^[2]。

1.1 理论

1.1.1 药用植物分子系统演化与鉴定 凝聚三代人成果的“栝楼属植物的系统演化及其药材的分子鉴定研究”获得 2003 年国家科学技术进步奖二等奖,为药用植物分子系统学与精准鉴定奠定了理论与方法学基石^[3-4]。

1.1.2 道地性形成的“遗传-环境”互作 从 2010 年“道地药材形成机理研究”国家科学技术进步奖二等奖的授予^[5],到 2018 年国家自然科学基金重大项目“中药道地性研究”三优理论的提出^[6],至 2024 年中医药十大学术进展“引种驯化导致西洋参‘优形优质’变异的分子机制”的揭示^[7],研究理论逐步深化,阐释道地药材表型是基因型与环境因子协同作用的结果。

1.1.3 中药资源的“不种而获” 2014 年香山科学会议提出中药资源发展新策略,展望了“不种而获”的合成生物学路径^[8]。明确了生物合成与传统种植二者并不相悖,是相互支持和相互弥补的关系。未来的方向是中药材饮片以“道地”为基础的定点栽培、中成药工业原料以“有效成分”为目标的定向培育以及合成生物学“不种而获”的协同发展。团队不断践行该理念,2015 年“丹参酮生物合成途径解析及其合成生物学研究”获得中国药学会科学技术奖一等奖,2024 年“中药活性成分的生物合成研究及其示范应用”获得中国中西医结合学会科学技术奖一等奖。

1.1.4 中药资源保护的系统性范式 2008 年“珍稀濒危常用中药资源五种保护模式”荣获国家科学

技术进步奖二等奖,为中药资源的可持续利用与保护研究提供了理论依据与实践路径。

此外,学科已出版核心理论专著《分子生药学》4 版,英文专著《Molecular Pharmacognosy》2 版,荣获 2010 年中华中医药学会学术著作一等奖与 2017 年中国出版政府奖^[9-10],已形成成熟的学科理论体系并受到学术界广泛认同。

1.2 标准

1.2.1 药典标准 基于 Cytb 序列开发的高特异性 PCR 鉴别方法于 2010 年首次载入《中国药典》,用于蕲蛇、乌梢蛇等动物药的法定鉴别^[11],并实现试剂盒化与应用推广,荣获中国专利优秀奖。2020 年,PCR 作为通用检测方法被《中国药典》收载^[12],标志着分子鉴定技术正式成为国家药品质量控制体系的核心组成部分。

1.2.2 标准化数字资源 2014 年“中药分子鉴定网络平台”建成,提供了开放的公共数据服务。2022 年构建了迄今物种涵盖最广的叶绿体基因组综合数据库^[13]。2023 年“中药多维度核酸数据库资源平台”入选中医药十大学术进展^[14-15],为深度数据挖掘与智能鉴定提供了关键资源支撑平台。

1.3 应用

1.3.1 资源保护与生产 基于“五种保护模式”,实现了冬虫夏草、沉香等珍稀资源的仿生态繁育,通过分子机制指导道地药材的定向培育与生态种植,从源头提升药材品质。

1.3.2 活性成分生物合成 在酵母中重构丹参酮^[16]、雷公藤甲素^[17]、右旋龙脑^[18]等成分的(前体)合成途径已成为现实。依托合成生物学技术,团队采用特定工程菌发酵,得到纯度达 99% 的抗胶质母细胞瘤成分 KH617 原料,获得国家药品监督管理局、美国食品与药品监督管理局临床批件,有望成为首个合成生物学制造的中药活性成分来源的 I 类创新药,并入选 2022 年“科创中国”先导技术榜。“应用一体多维数据平台生物合成中药微量活性成分”入选 2024 年中医药十大学术进展,构建了库容 1 000+ 的中药活性成分生物合成实体元件库,创建了“多组学-多体系”联合分析的基因功能研究技术体系^[7]。

1.3.3 绿色生物制造 2019 年“雪莲、人参等药用植物细胞和不定根培养及产业化关键技术”获得国家科学技术进步奖二等奖,标志着研发模式从野生

采集到工厂化组织生产的应用突破^[19]。“人工本草细胞——复方丹参酵母 1.0”实现了从单一活性成分的异源合成,向跨物种、多组分复方活性成分在同一细胞工厂中协同合成的范式转变,初步形成了“一细胞,一方剂”的中药复方绿色生物制造新模式^[20]。

1.4 平台

1.4.1 科研平台 科研平台建设始于 2003 年首个专门从事“生药分子鉴定”研究的中国中医药管理局三级实验室的获批建立,为研究方法的标准化和规范化奠定了坚实基础。2006 年沈阳药科大学联合韩国东亚大学共建“中韩分子生药理学实验室”,开启了国际合作研究新模式。随后,蒙药分子生药理学实验室、贵州特色分子生药理学实验室、湖北道地药材分子生药理学实验室等特色研究平台相继成立,形成了覆盖不同地域、各具特色的平台网络,体现了学科平台建设的拓展期。2009 年“道地药材生态遗传重点实验室”及 2010 年“功能基因组重点实验室”的建立,将研究范畴从鉴定拓展至道地性机制与基因组层面。2012 年,中国中医科学院中药资源中心被确定为国家重点实验室培育基地,标志着平台进入国家级序列。经过持续建设,2023 年“道地药材品质保障与资源持续利用全国重点实验室”获批,最终建成了国内领先的完整创新平台体系。

1.4.2 交流平台 自 2012 年连续举办的国家级继续教育项目“分子生药理学暑期研讨会”,至今已成功开展 13 届,与来自高校、科研院所与医院的众多师生与科技人员开展深入探讨,形成了稳定的人才交流与培养机制。2017 年,“中国中西医结合学会分子生药理学专业委员会”正式成立,标志着全国性学术组织的建立;同年《中国中药杂志》开设“分子生药理学”栏目,成为领域成果发布的重要阵地^[21]。分子生药理学通过专业委员会的组织引领、专业期刊的成果传播以及品牌学术活动的持续举办,形成了良好的学术生态,极大地促进了学科繁荣与创新发展。

1.4.3 教学平台 2008 年,《分子生药理学》首部本科生教材出版,标志着学科正式进入中医药高等教育体系^[22]。后相继出版了面向本科生的“十三五”“十四五”国家级规划教材,以及面向研究生的《分子生药理学专论》等系列教材 8 部,系统地学科的理论、方法和技术体系化,构建了从本科、硕士、博士到博士后全链条的人才培养框架,并获得“医药学

研究生教育成果奖”。由中国中医科学院发起,中央本级重大增减支项目“名贵中药资源可持续利用能力建设”资助全国分子生药理学学科教学改革、线上课程、虚拟仿真实验、教材建设等课题 20 余项。至今,全国已有 40 余所高等院校在中药学、药学、生物技术等相关专业开设分子生药理学课程。

2 学科的进展规律及范式形成

任何学科革新都源于对旧有范式难以解决的重大问题的深刻洞察。分子生药学的诞生,正是源于对生药理学及分子生物学理论的深刻认识,直面并感悟学科和产业存在的现象、衍生科学问题、预设核心假说、考察研究对象,同时选取并利用方法、工具,开发研究技术,进而证实假说、解决问题、揭示关系,最终丰富理论,构建出一个不断演变进化的分子生药理学学科研究范式(图 1)。

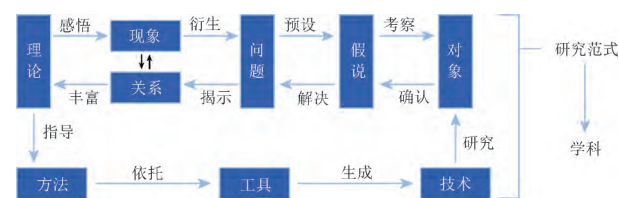


图 1 分子生药理学学科的进展规律及范式形成

Fig. 1 Disciplinary progress pattern and paradigm formation of Molecular Pharmacognosy

2.1 学科的缘起:从“现象”到“假说”的预设

分子生药学的诞生是源于对传统生药理学现代化进程中面临的一系列无法回避的“现象”以及衍生出的根本性“问题”的直面与感悟。20 世纪末,随着中医药的不断传承、创新与发展,当性状、显微、理化等经典鉴定技术在应对动植物药材基原甄别、加工炮制品鉴别、真伪优劣评价等关键问题时不断面临挑战^[23],同时对道地药材生物学本质、次生代谢产物积累的遗传调控机制、药用种质资源遗传多样性评估等深层次科学问题的探索需求日益迫切。

基于上述“问题”,笔者从分子生物学理论出发,预设了一个底层的“假说”:生命活动的本质在分子层面,药材的所有表型(鉴定特征、道地品质、活性成分等)最终都由其遗传物质(DNA、RNA)和表达产物(蛋白质、代谢物)所决定和控制。因此,只有深入到分子水平,才能从根本上揭示和解决生药学的核心问题^[24]。基于底层“假说”,进一步针对

研究对象提出方向性研究模式。

中药分子鉴定的使用原则^[25]: 中药分子鉴别技术以遗传物质(如 DNA、RNA)及生物大分子(如蛋白质、代谢酶)为研究对象,建立在科学、客观的基础上,遵循在一定系统学研究背景,采取个案分析原则建立分阶层的鉴定体系,为分子鉴定使用提供依据。

道地药材形成的 3 个模式假说^[5]: 道地药材的化学组成有其独特的自适应特征; 道地药材的道地性越明显,其基因特化越明显“逆境效应”能促进道地药材的形成。即表型=基因型+环境饰变。

珍稀濒危常用中药资源 5 种保护模式^[26]: 野生种源不清的“种源保护”; 珍稀中药资源的“种群保护”; 野生资源供不应求的“种植保护”; 濒危中药资源的“药源开发保护”; 用于工业原料中药资源的“生物技术保护”。

道地药材生物学成因研究的模式植物^[27]: 丹参以其在化学物质、药理、细胞、生物合成和分子生物学等方面具备坚实的研究基础,提出丹参可作为揭示道地药材科学内涵的模式植物。

2.2 对象(领域)的成形: 从“方法”到“工具”的技术整合

分子生药学选取并深度融合了分子生物学的众多研究方法,依托丰富的工具库,整合生成解决特定问题的多维度技术,并不断回答生药学及中药学等学科的基础及应用科学问题,最终明确了 8 个特色鲜明的研究对象(领域)^[28]。

2.2.1 药用植物分子系统学 科学问题: 药用植物分类与进化关系为何? 关键技术: 分子系统树模型构建、微卫星 SSR 分子标记、DNA 序列片段分析、叶绿体基因组扩增子测序分析、关键性状的全基因组关联分析等。任务目标: 揭示亲缘关系,指导分类修订与新药源发掘。

2.2.2 生药分子鉴定 科学问题: 药材来源? 如何鉴别? 关键技术: 基于 PCR 的 DNA 指纹技术,如 RAPD、ISSR、DALP 等; 基于分子杂交的 DNA 鉴定技术,如 RFLP 和 DNA 芯片技术等; 基于序列分析的 DNA 鉴定,如 PCR-RFLP、等位基因特异扩增 PCR 和 DNA 条形码等技术; 基于 DNA 特征序列 DSS 的新型生药鉴定分子标记鉴定方法。任务目标: 精准、快速判定药材基原,助力中药产业监管。

2.2.3 道地药材形成的分子机制 科学问题: 道地

药材为何优形? 为何优质? 关键技术: 基因组、转录组、代谢组、蛋白质组等多组学分析,转录调控分析,甲基化、组蛋白修饰分析,表观遗传分析等。任务目标: 揭示“遗传-环境-表型”关系,阐明道地性形成规律。

2.2.4 珍稀濒危中药资源保护 科学问题: 中药资源如何保护与可持续利用? 关键技术: 遗传多样性检测分析(微卫星标记、SNP 芯片等),核心种质库构建,离体培养技术等。任务目标: 解决珍稀濒危药材资源枯竭问题,制定科学保护策略。

2.2.5 次生代谢产物途径解析与调控 科学问题: 中药活性成分如何合成与调控? 关键技术: 多组学分析、基因克隆与异源表达、RNAi/CRISPR、代谢工程等。任务目标: 揭示生物合成路径与调控机制,为定向合成与调控提供元件。

2.2.6 药用活性成分绿色生物制造 科学问题: 如何“不种而获”? 关键技术: 代谢工程、途径设计、高通量筛选、底盘细胞优化、细胞工厂构建等。任务目标: 构建“细胞工厂”,解决资源高效、可持续供应问题。

2.2.7 药用植物(分子)育种 科学问题: 如何定向培育优良中药品种? 关键技术: 杂交、诱变、倍性育种,分子连锁图谱构建,分子标记辅助育种,基因编辑,转基因技术等。任务目标: 生成高产、抗逆、优质新品种,解决种植难题。

2.2.8 中药模式植物研究 科学问题: 如何搭建适用于中药研究的模式植物体系,为道地性形成、活性成分生物合成等共性机制解析提供理想研究载体? 关键技术: 模式植物筛选与遗传体系优化(如纯合自交系构建、基因编辑工具开发),多组学整合分析,表型精准鉴定平台,高效遗传转化体系等。任务目标: 建立标准化、可推广的中药模式植物研究平台,支撑基因功能验证、代谢调控网络解析及育种设计,实现从“个性研究”到“规律挖掘”的跨越。

2.3 范式的确立: 从“理论”到“学科”的完善

分子生药学从“现象”与“问题”发现到“假说”与“模式”提出,而后“对象”确立到“技术”整合,最后解决“问题”,实现理论框架的不断完善,形成一个拥有成熟研究范式的学科。2000 年,首部《分子生药学》专著确立了该学科的交叉属性,聚焦于药用植物分子系统学研究与分子标记的开发应用,将分子生物学技术融入传统生药鉴定^[24]。2006 年出

版的《分子生药学》(第二版)进一步补充与完善内容,引入生物芯片、生物反应器等新技术,并探讨道地药材形成的分子机制与珍稀药材资源的遗传多样性保护等实际问题,推动研究方向由生药鉴定向基因属性与可持续发展拓展^[9]。2012年由Springer引进出版首部外文专著《Molecular Pharmacognosy》,系统梳理学科发展并综述研究热点,搭建了国际化学术交流平台,已更新至第二版^[29-30]。2015年出版的《分子生药学》(第三版)在前2版基础上纳入药用植物分子谱系地理、功能基因组学、转基因与分子育种等新方法与成果,显著拓宽了学科的研究深度与广度^[10]。2025年出版的《分子生药学》(第四版)归纳凝练七大研究方向,聚焦前沿技术,强调道地药材形成机制及药用活性成分绿色生物制造等相关研究^[28]。

分子生药学经过三十年的建设与发展,已形成具有成熟研究范式的学科。2002年,分子生药学被确立为国家中医药管理局中药生药学重点学科的重要研究方向,学科地位获得正式认可。经过十年发展,2012年分子生药学获准成为国家中医药管理局重点学科(培育),学科体系日趋成熟。2023年,学科建设达到重要里程碑,入选国家中医药管理局高水平重点学科建设项目;同年,分子生药学被国务院学位委员会正式列为中药学二级学科,标志着其从一个交叉性的研究领域,获得了国家教育体系内的正式学科身份,确立了在中医药现代化进程中的地位。

3 面对新的问题

在理论丰富的过程中,对现象的感悟以及对内在关系的揭示,不断推动研究人员突破原有认知边界,而研究技术的更新则赋予研究者触及新现象的能力,使原本隐匿的问题得以涌现。同时,中医药进入高质量发展的新阶段,分子生药学面临着更深层次、更系统性的挑战,亟需回答以下关键问题。

3.1 “鉴定”的延伸:从“真伪”到“优劣”的辨别

分子鉴定对多基原药材、成药等的鉴别日趋成熟,但对于外观相似的隐存种、不同化学型以及产地与年限的鉴别研究仍存在困难^[25]。

3.1.1 隐存种的发现困境 隐存种指形态相似但遗传背景存在显著差异的物种^[31],在中药中存在如土鳖虫、蜈蚣等隐存种,导致药材基原混淆,影响临床疗效与用药安全。准确识别隐存种是确保中药基原准确、保障临床用药安全的首要前提。

3.1.2 化学型的精准识别 同一物种内存在的不同化学型,如香樟、薄荷、藿香等,其活性成分含量与组成存在差异,传统外观鉴别难以实现准确识别,制约了药材质量的精准控制。实现化学型的精准鉴别是提升中药质量均一性、确保疗效稳定的关键环节。

3.1.3 产地溯源的技术瓶颈 道地药材的品质与其产地环境密切相关,然而传统性状鉴别高度依赖药工经验,缺乏量化的产地判别标准与方法。突破产地溯源瓶颈是保护道地药材品牌、维系其经济与临床价值的核心技术保障。

3.1.4 生长年限的标准化判断 药材质量随生长年限变化而呈现规律性变化,如人参、黄芩(枯芩)等,传统经验判断缺乏统一标准,无法实现鉴定方法的定量化与标准化。建立生长年限的客观判断方法是确保药材采收适时、品质最优的重要科学依据。

3.2 “机制”的黑箱:道地药材形成的科学本质

“道地药材”是中医临床实践千年智慧的结晶,但其形成的科学机制一直是悬而未决的科学“黑箱”。道地性究竟是源于遗传还是环境饰变,亦或是两者交互作用的结果^[5-6,32],其核心问题在于阐明“关系”。

3.2.1 “道地基因”与“道地表型”的关联关系 是否存在某个或某簇基因或元件,决定着道地药材“形、色、气、味”等优形、优质表型的形成。阐明此关系是揭示道地性遗传本质、实现品种定向选育的遗传学基础。

3.2.2 “环境”与“道地表型”的形成关系 长期环境压力触发自然选择,导致种群基因频率定向改变,形成“种质”;短期环境胁迫触发表型可塑性,导致基因表达改变,产生适应性“性状”。道地药材主要是由优良的“种质”决定的,还是由独特的“生境”塑造的?厘清环境与表型的关系,是指导道地药材拟境栽培和产地溯源的核心理论依据。

3.2.3 “优形”“优质”与“优效”的内在关系 “优形”是“优效”的外在体现,“优质”是“优形”与“优效”的关联纽带,“优效”是“优形”的评价标准,“形-质-效”三者相互依存,其内在统一关系是什么?解析“形-质-效”的内在关系是构建现代中药质量评价体系、推动中药标准化发展的关键科学任务。

3.3 “生产”的瓶颈:资源保护的紧迫与生产模式的局限

随着中医药产业的快速发展,中药资源需求与

可持续供给之间的矛盾日益尖锐^[26]。

3.3.1 珍稀濒危中药资源枯竭 野生人参、雪莲、甘草、石斛等珍稀濒危药用物种因其独特的药理活性和有限分布,已成为中药资源濒危的典型代表。过度采挖不仅导致种群数量锐减,更破坏了高山草甸、森林等脆弱生态系统的生物多样性。有效保护珍稀濒危资源是保障中医药可持续发展、维护生态安全的战略需求。

3.3.2 高价值活性成分获取困难 高价值活性成分(如紫杉醇、长春花碱、雷公藤甲素等)在药用植物中含量极低,提取成本高昂,导致价格昂贵且供应不稳定。如何基于合成生物学、代谢调控、基因编辑等手段,实现从“单一成分”乃至“复方体系”的高效生产,突破高价值成分的生物制造技术瓶颈是实现中药资源可持续利用、保障临床供给的战略途径。

4 未来的展望

基于分子生药学过去三十年建立的坚实理论基础和完善的研究范式,分子生药学正迈向一个新的发展阶段。未来,随着生命科学技术的又一次革命性突破,以及与人工智能(AI)等领域的深度融合,分子生药学将朝着更加精准化、系统化、智能化和工程化的方向演进,有望在以下层面实现跨越,推动中药研究与产业变革。

4.1 研究技术的革新

4.1.1 AI驱动分子生药学研究升级 AI技术正在为分子生药学的研究与应用注入新的活力,尤其在药材鉴定、道地性评价、合成生物学以及中药育种等核心领域,展现出变革性的潜力。

AI+鉴定: 利用AI,从多物种(品种)的大量性状特征、显微特征、理化特征、蛋白标记和核酸标记及多组学数据等信息中自动提取特征并进行数据集集成^[33-34]。在此基础上,开发“智能鉴定”工作站,有望实现对隐存种、化学型、产地、年限等信息的“一站式”、精准高效判定,使分子鉴定从“真伪鉴定”迈向“优劣判别”。

AI+道地性: 通过整合多源异质大数据,构建能够解析,甚至模拟道地药材生命过程的“数字孪生”系统^[35]。其核心在于整合基因型、环境因子和表型之间的多层次、非线性关联数据,搭建一个能够贯通“遗传-环境-表型”的“道地药材”相关大模型。这一模型将作为解码道地性成因的核心引擎,实现对药用植物复杂表型的精准预测、解构设计与育种

优化。

AI+生物制造: 利用AI预测、挖掘和设计道地药材中活性成分合成增益的关键元件,深度嵌入合成生物学的“设计-构建-测试-学习”循环^[36],自动设计最优的生物合成途径,推动从基因到制造的转化进程。

AI+中药育种: 将中药育种置于更宏大的“农业智能育种5.0”背景下进行审视,可以更清晰地把握其发展脉络和未来方向^[37]。与作物育种追求“高产、抗逆”相比,中药育种更注重道地药材“优形、优质、优效”三优特征的获得。以生物技术、信息技术和AI的深度融合,整合基因型、环境因子和表型关联数据^[38],搭建前文提到的“道地药材”相关大模型,实现对药用植物复杂表型的精准预测,在其指导与决策下,实现精准设计、高效选育与动态优化,再通过基因编辑和智能栽培将其变为现实。

4.1.2 “全景组学”与“可视化组学”助力道地性的研究 未来的研究将从静态的、单一组学,转向动态的、整合性的“全景组学”分析^[39]。即在药用植物生长发育、逆境响应以及不同组织器官的时空维度上,整合基因组、转录组、蛋白组、代谢组、表观组、微生物组等数据,构建从基因到表型的动态调控网络。这将彻底阐明药用植物生命活动的精确调控规律,实现从局部“关联分析”到整体“因果推断”的跨越。此外,单细胞测序与空间转录组、蛋白质组、代谢组技术将揭示次生代谢产物在特定器官、组织、细胞类型(如青蒿腺毛细胞、丹参周皮细胞等)中的合成、转运与储存机制^[40-42],实现细胞精度上的“代谢工厂”解析,原位探索道地性中“形质合一”的科学内涵。

4.1.3 量子计算与生物制造助力中药资源可持续生产 酶催化过程通常涉及难以直接观测的微观结构变化。通过构建合理的酶-底物微观模型,利用量子计算从多尺度视角解析其催化机制,可为高催化效率酶的理性设计及底物分子结构优化提供理论支撑^[43],为生物制造提供高效元件,构建绿色细胞工厂。

4.1.4 多元化的基因编辑技术助力中药精准智造

基因敲除、碱基编辑、引导编辑等可在不引入外源基因的情况下,实现对药用植物基因组的“微调”,编辑对象也将从核基因组扩展到叶绿体、线粒体基因组,达到性状精准改良的目的^[44-46]。未来在解码

“道地性”形成中的遗传与环境响应核心元件后,利用基因编辑重构具有环境感知与代谢自适应能力的药用植物底盘、定向设计可动态调控的“环境-基因-表型”耦合链,实现“道地表型”的精准智造与选育。

4.2 研究对象的强化

未来技术的革新,必将带动研究对象的强化,迫切需要完善建立适用于不同研究领域的中药模式植物作为研究载体,实现理论的阐释、方法的确立、应用的评估等,最后向更多中药研究对象推演。2008年,笔者提出将丹参作为道地药材研究的模式植物^[27-47],为此团队逐步揭示生物合成途径^[48-51],解析其基因组^[52],阐明调控网络^[53-54],搭建研究平台^[15],开发基因编辑工具^[44-46,55]等。但后续仍需要从遗传、生理、生化等多方面对更多的研究对象进行特异性强化。①理清遗传背景:获取无间隙端粒到端粒级别基因组,并在此基础上准确注释所有基因,特别是与环境应答、药用器官发育、活性成分生物合成相关的基因家族,为精细遗传操作提供图谱^[56]。②降低杂合度:通过多代自交、小孢子培养或单倍体诱导基因(*DMP8/9*、*CENH3*、*BBM-BAR1*等)编辑等技术^[57-59],快速获得遗传背景完全纯合的双单倍体(DH系)或近等基因系,消除遗传背景“噪音”,使目标表型的遗传规律变清晰。③缩短世代周期:控制春化作用或编辑开花关键基因(如*FT*、*FLC*、*Fri*等)^[60-61],或通过环境调控^[62],打破植物的休眠、开花限制,使其能够快速完成生命周期,实现“快速迭代”,加速遗传研究和新品种选育。④阐明发育机制:描绘从干细胞起始、器官原基分化到药用器官成熟的整个连续过程中不同细胞簇的基因表达动态及基因功能分工^[40],构建道地药材“优形”特征形成的研究模式。⑤明确物质基础:系统性地分离、鉴定并解析个体全部化学成分,包括已知成分、微量成分及新化合物,构建高分辨质谱-核磁库,实现机器学习下的代谢网络绘制、中间体发掘、药材质量评价、先导化合物发现等^[63]。⑥绘制代谢调控网络:生物合成途径中的关键酶基因和调控因子的明确为异源合成、底盘改造、设计育种等提供了清晰的靶标和验证场景^[64]。

4.3 研究范式的演进

研究技术的革新与研究对象的升级,不断驱动着研究范式的演进。

4.3.1 研究假说从“局部”到“整体” 传统范式局

限于单一基因、单一蛋白或单一代谢途径的“局部”解析,研究者提出的假说通常是线性的,例如“某个基因是否参与某个活性成分的生物合成”。新兴范式将借助人工智能延伸向系统级、网络化的“整体”认知,研究假说建立在多维度数据整合的基础上,旨在阐明遗传背景与环境因子如何通过复杂的调控网络,协同、串扰调控活性成分生物合成,共同塑造药用植物的“形”与“质”。这种整体性问题与假说推动了从“还原论”向“系统论”的研究升级。

4.3.2 研究方法从“揭示”到“设计”

传统范式的核心是“揭示”自然规律,即利用实验方法去发现和证实自然界中已有的生命现象与机制。新兴范式通过对自然规律认识,“设计”生命元件与系统,产生多来源的组合生物合成途径、高催化效率的人工酶、具备环境感知的细胞工厂、集成中药复方的酵母菌株、目标表型的药用植物等,该视角下的研究技术推动了研究目的从“它是什么”向“将是什么”延伸。

4.3.3 研究对象从“个性”到“共性”

传统范式侧重于对单一物种的特殊性(个性)进行深入挖掘,如集中研究人参皂苷仅在人参属植物中合成的代谢调控,或丹参酮在丹参中的特异性积累^[54,65]。新兴范式将在个性的基础上,寻找跨物种的普适性规律(共性):①保守的“功能模块”,如药用植物逆境响应的茉莉酸信号模块^[53];②共通的“进化策略”,如特定类型的活性化合物在远缘药用植物中独立出现,其具备共通的趋同进化策略^[66];③普适的“平衡规律”,药用植物生长(形)与活性成分合成(质)之间固有的能量竞争平衡等^[67-68]。中药模式植物的建立也将推动这种从“个性”到“共性”的探索。

总结而言,分子生药学的研究范式正经历一场深刻的演进,其科学假说从孤立走向系统,研究方法从观察分析走向工程设计,研究对象从特例走向通则。这一系列转变共同推动着分子生药学从一个被动“描述”演进为主动“设计”的未来学科。

5 结语

分子生药学的三十年是一部完整的科学范式演进史。它始于对传统生药学问题的深刻反思与感悟,立于大胆的理论假设与严谨的体系构建,成于先进研究方法与创新运用,以系统的技术体系解决学科核心问题,从而构建出一个成熟的研究范式,推动整个学科理论的完善。

展望未来,分子生药学的研究领域将在技术革

命的驱动下深度融合、协同演进。其核心任务将从“认识现象、揭示关系”转向“预判现象、重构关系”。随着与 AI、量子计算等前沿科技的深度融合,它必将推动中医药从一门依赖经验的传统科学,转变为一门可量化、可预测、可设计的现代精密科学,为实现中医药的现代化贡献更具原创性、引领性的方案。其下一个三十年将是一段更加充满想象力、创造力和变革力的征程。

[参考文献]

- [1] 黄璐琦. 展望分子生物技术在生药学中的应用[J]. 中国中药杂志, 1995, 20(11): 643.
- [2] 张霄潇, 何享鸿, 尤良震, 等. 新时代中医药标志性科技成果(2012—2022)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(5): 1.
- [3] 黄璐琦, 乐崇熙, 杨滨, 等. 栝楼属(*Trichosanthes* L.) 的系统学研究[J]. 江西中医学院学报, 1999, 11(2): 28.
- [4] 黄璐琦, 乐崇熙, 诚静容, 等. 栝楼属 *Trichosanthes* L. 药用植物的分类学研究[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009.
- [5] 黄璐琦, 陈美兰, 肖培根. 中药材道地性研究的现代生物学基础及模式假说[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(6): 494.
- [6] 袁媛, 郑汉, 黄璐琦. 再论道地药材“优形、优质、优效”特征成因及研究模式[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(15): 3977.
- [7] 2024 年度中医药十大学术进展[J]. 江苏中医药, 2025, 57(5): 89.
- [8] 杨炳忻. 香山科学会议第 506—509、S22、S10 次学术讨论会简述[J]. 中国基础科学, 2015, 17(3): 39.
- [9] 黄璐琦. 分子生药学[M]. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2006.
- [10] 黄璐琦, 刘昌孝. 分子生药学[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2015.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [13] HUA Z Y, TIAN D M, JIANG C, et al. Towards comprehensive integration and curation of chloroplast genomes [J]. *Plant Biotechnol J*, 2022, 20(12): 2239.
- [14] 中华中医药学会. 2023 年度中医药十大学术进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16): 200.
- [15] CHEN T, YANG M, CUI G H, et al. IMP: bridging the gap for medicinal plant genomics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(D1): D1347.
- [16] CHENG Y T, LUO L L, TANG H, et al. Engineering the microenvironment of P450s to enhance the production of diterpenoids in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(10): 4608.
- [17] ZHANG Y F, GAO J, MA L, et al. Tandemly duplicated CYP82Ds catalyze 14-hydroxylation in triptolide biosynthesis and precursor production in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 875.
- [18] ZHANG H Y, CAI P, GUO J, et al. Engineering cellular dephosphorylation boosts (+)-borneol production in yeast [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(2): 1171.
- [19] 黄璐琦, 刘汉石, 袁媛, 等. 雪莲、人参等药用植物细胞和不定根培养及产业化关键技术[J]. 中国现代中药, 2020, 22(1): 2.
- [20] LI R S, WANG J, HAN Y Y, et al. Compound danshen yeast 1.0 [J]. *Sci Tradit Chin Med*, 2024, 2(4): 303.
- [21] 黄璐琦. 分子生药学栏目编者按[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 203.
- [22] 黄璐琦. 分子生药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008.
- [23] 李承祜, 吴焕. 我国生药学的过去、现在与未来[J]. 中药材科技, 1984(4): 31.
- [24] 黄璐琦. 分子生药学[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2000.
- [25] 黄璐琦, 袁媛, 袁庆军, 等. 中药分子鉴定发展中的若干问题探讨[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(19): 3663.
- [26] 黄璐琦, 杨滨, 王敏, 等. 当前我国药用植物资源开发利用研究中几个问题的探讨[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(2): 70.
- [27] 黄璐琦, 戴住波, 吕冬梅, 等. 探讨道地药材研究的模式生物及模型[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(9): 1063.
- [28] 黄璐琦. 分子生药学[M]. 4 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2025.
- [29] HUANG L Q. *Molecular pharmacognosy* [M]. Berlin: Springer, 2012.
- [30] HUANG L Q. *Molecular pharmacognosy* [M]. 2nd Edition. Berlin: Springer, 2020.
- [31] 徐伟, 车静. 从隐存种到我国生物多样性保护研究: 现状与展望[J]. 中国科学: 生命科学, 2019, 49(4): 519.
- [32] 黄璐琦, 张瑞贤. “道地药材”的生物学探讨[J]. 中国药理学杂志, 1997, 32(9): 53.
- [33] KARBSTEIN K, KÖSTERS L, HODAC L, et al. Species delimitation 4.0: integrative taxonomy meets artificial intelligence [J]. *Trends Ecol Evol*, 2024, 39(8): 771.
- [34] FRAYER M E, ROBLES N V, RODRÍGUEZ-BARRERA M J, et al. The molecular evolutionary basis of species formation revisited [J]. *Trends Genet*, 2025, 41(12): 1068.
- [35] GANAPATHYSUBRAMANIAN B, SARKAR S, SINGH A, et al. Digital twins for the plant sciences [J]. *Trends Plant Sci*, 2025, 30(5): 576.
- [36] ASTOLFI M C, YODER S D, DELFA-LALAGUNA M, et al. Automated strain construction for biosynthetic pathway screening in yeast [J]. *Acs Synth Biol*, 2025, 14(10): 4143.
- [37] 余泓, 白世伟, 李家洋. 迈向育种 5.0: 智能品种的智能培育[J]. 科学通报, 2024, 69(32): 4687.
- [38] HOU B Y, LIANG C Y, SHENG X, et al. Artificial intelligence in medicinal herb breeding [J]. *Engineering*, 2025, doi: 10.1016/j.eng.2025.08.021.

- [39] SHEN S , ZHAN C S , YANG C K , et al. Metabolomics-centered mining of plant metabolic diversity and function: past decade and future perspectives [J]. *Mol Plant* , 2023 , 16(1) : 43.
- [40] ZHANG X , LUO Z L , ALEXANDRE P M , et al. A spatially resolved multi-omic single-cell atlas of soybean development [J]. *Cell* , 2025 , 188(2) : 550.
- [41] ROSENBERGER F A , MÄDLER S C , THORHAUGE K H , et al. Deep visual proteomics maps proteotoxicity in a genetic liver disease [J]. *Nature* , 2025 , 642(8067) : 484.
- [42] ZOU Y C , TANG W W , LI B. Exploring natural product biosynthesis in plants with mass spectrometry imaging [J]. *Trends Plant Sci* , 2025 , 30(1) : 69.
- [43] DAMBORSKY J , KOUBA P , SIVIC J , et al. Quantum computing for faster enzyme discovery and engineering [J]. *Nat Catal* , 2025 , 8(9) : 872.
- [44] ZHENG H , YAO Q , LIU Q , et al. Efficient tanshinone metabolic engineering in *Salvia miltiorrhiza* through modified multiplex CRISPR/Cas9 system [J]. *Chem Eng J* , 2025 , 523: 168709.
- [45] YAO Q , YE Y , LIU Q , et al. Development and application of base editing systems in *Salvia miltiorrhiza* for precise metabolic engineering [J]. *Plant Biotechnol J* , 2025 , 23(12) : 5619.
- [46] YAO Q , YE Y , YU M Y , et al. Engineering prime editors in *Salvia miltiorrhiza* for precise genome modification [J]. *J Integr Plant Biol* , 2025 , doi: 10.1111/jipb.70006.
- [47] 吕冬梅. 道地药材研究模型“丹参毛状根”的评价研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2008.
- [48] GAO W , HILLWIG M L , HUANG L Q , et al. A functional genomics approach to tanshinone biosynthesis provides stereochemical insights [J]. *Org Lett* , 2012 , 11(22) : 5170.
- [49] ZHOU Y , GAO W , RONG Q , et al. Modular pathway engineering of diterpenoid synthases and the mevalonic acid pathway for miltiradiene production [J]. *J Am Chem Soc* , 2012 , 134: 3234.
- [50] GUO J , ZHOU Y J , HILLWIG M L , et al. CYP76AH1 catalyzes turnover of miltiradiene in tanshinones biosynthesis and enables heterologous production of ferruginol in yeasts [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2013 , 110(29) : 12108.
- [51] GUO J , MA X H , CAI Y , et al. Cytochrome P450 promiscuity leads to a bifurcating biosynthetic pathway for tanshinones [J]. *New Phytol* , 2015 , 210: 525.
- [52] MA Y , CUI G H , CHEN T , et al. Expansion within the CYP71D subfamily drives the heterocyclization of tanshinones synthesis in *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Nat Commun* , 2021 , 12(1) : 685.
- [53] ZHENG H , FU X Q , SHAO J , et al. Transcriptional regulatory network of high-value active ingredients in medicinal plants [J]. *Trends Plant Sci* , 2023 , 28(4) : 429.
- [54] ZHENG H , JING L , JIANG X H , et al. The ERF-VII transcription factor SmERF73 coordinately regulates tanshinone biosynthesis in response to stress elicitors in *Salvia miltiorrhiza* [J]. *New Phytol* , 2021 , 231(5) : 1940.
- [55] TIAN M , LUO L L , JIN B L , et al. Highly efficient *Agrobacterium rhizogenes*-mediated gene editing system in *Salvia miltiorrhiza* inbred line bh2-7 [J]. *Plant Biotechnol J* , 2025 , 23(6) : 2406.
- [56] GARG V , BOHRA A , MASCHER M , et al. Unlocking plant genetics with telomere-to-telomere genome assemblies [J]. *Nat Genet* , 2024 , 56(9) : 1788.
- [57] ZHONG Y , CHEN B J , LI M R , et al. A DMP-triggered *in vivo* maternal haploid induction system in the dicotyledonous *Arabidopsis* [J]. *Nat Plants* , 2020 , 6(5) : 466.
- [58] YANG H , ZHANG R H , WU S Y , et al. Efficient haploid induction in *Arabidopsis thaliana* by fine-tuning CENH3 function [J]. *Plant Commun* , 2025 , 6(6) : 101349.
- [59] SHI C , ZHAO Z F , ZHONG Y C , et al. Reprogramming of microspore fate via BBM-BAR1 for highly efficient *in vivo* haploid induction [J]. *Cell* , 2025 , 188(22) : 6109.
- [60] WANG J W , CZECH B , WEIGEL D. miR156-regulated SPL transcription factors define an endogenous flowering pathway in *Arabidopsis thaliana* [J]. *Cell* , 2009 , 138(4) : 738.
- [61] ZHAI D , ZHANG L Y , LI L Z , et al. Reciprocal conversion between annual and polycarpic perennial flowering behavior in the Brassicaceae [J]. *Cell* , 2024 , 187(13) : 3319.
- [62] ZHU P , LISTER C , DEAN C. Cold-induced *Arabidopsis* FRIGIDA nuclear condensates for FLC repression [J]. *Nature* , 2021 , 599(7886) : 657.
- [63] HU G L , QIU M H. Machine learning-assisted structure annotation of natural products based on MS and NMR data [J]. *Nat Prod Rep* , 2023 , 40(11) : 1735.
- [64] JIANG B , GAO L , WANG H J , et al. Characterization and heterologous reconstitution of *Taxus* biosynthetic enzymes leading to baccatin III [J]. *Science* , 2024 , 383(6683) : 622.
- [65] YU M Y , MA C X , TAI B , et al. Unveiling the regulatory mechanisms of nodules development and quality formation in *Panax notoginseng* using multi-omics and MALDI-MSI [J]. *J Adv Res* , 2025 , 69: 463.
- [66] SATTERLEE J W , ALONSO D , GRAMAZIO P , et al. Convergent evolution of plant prickles by repeated gene co-option over deep time [J]. *Science* , 2024 , 385(6708) : eado1663.
- [67] LI S , TIAN Y H , WU K , et al. Modulating plant growth-metabolism coordination for sustainable agriculture [J]. *Nature* , 2018 , 560(7720) : 595.
- [68] DING Y Z , MURPHY K M , PORETSKY E , et al. Multiple genes recruited from hormone pathways partition maize diterpenoid defences [J]. *Nat Plants* , 2019 , 5(10) : 1043.

[责任编辑 马超一]