• 专题:双清论坛“组合靶标与原创药物” •
DOI: 10.3724/BNSFC-2025-0005

中枢神经系统疾病组合药物发展展望:从多靶点协同到个体化精准治疗*

郑艳榕 陈 忠**

浙江中医药大学 药学院,杭州 310053

[摘 要] 中枢神经系统疾病是全球主要的致残与致死因素,其药物研发因病理机制复杂、血脑屏障阻隔等因素,面临高达96%的III期临床试验失败率,远高于其他领域。单一靶点药物难以应对中枢疾病中多通路交织、动态演变的复杂病理网络,而传统的经验式药物组合策略虽有个别成功,却伴随高昂的试错成本与失败风险。为此,本综述阐述了三大前沿交叉研究策略在组合药物研发中的作用。首先,推动中药复方现代化,将其视为经过临床验证的“组合化合物库”,利用单细胞测序、多组学、靶点垂钓与人工智能等技术,系统解析其药效物质基础及多靶点协同机制,为创新组合药物设计提供思路。其次,发展智能递药系统,通过构建能响应病灶微环境信号(如酶、pH)的纳米载体,实现药物时空精准递送与序贯释放,以匹配疾病的动态进程。最后,利用大型队列与真实世界数据,构建疾病亚型分类与动态风险预测模型,为不同患者群体量身定制最优的药物组合与剂量方案。综上,通过融合传统医学智慧与现代科技,构建复方解析、智能递送及精准诊疗相结合的研究范式,有望加速中枢疾病组合药物的理性设计与临床转化,为攻克复杂脑病开辟新途径。

[关键词] 组合药物;中枢神经系统疾病;中药复方;药物递送;精准干预

1 中枢神经系统疾病干预策略研发现状

中枢神经系统疾病种类繁多,具有高发病率、高致残率和高社会负担等特点。随着人口老龄化加剧,其发病率呈现爆发式增长。以帕金森病为例,≥80岁人群中的帕金森病患者数量预计将在2050年较2021年增长196%[1]。不仅如此,神经系统疾病是全球残疾的首要原因(占全球伤残调整生命年的10%),同时也是全球第二大死亡原因[2,3]。中枢神经系统疾病通常需要长期护理和康复治疗[4,5],其患者普遍存在多重功能依赖,包括基本生活活动能力和工具性日常生活能力的丧失,导致护理缺口及直接经济损伤巨大。尽管临床需求巨大,但过去20年中,中枢药物的III期临床试验失败率远高于其他领域,中枢疾病治疗策略的研发进展严重滞后[6,7]。欧洲药品管理局的数据显示,中枢药物开发项目的结局存在重大不确定性,在超过三分之一的项目中发现了疗效问题,在超过一半的项目中发现了安全性问题,呈现远低于其他疾病领域的成功率[6,8,9]。这种困境源于以下多重挑战:

1.1 分子机制的复杂性

中枢疾病的病理机制高度复杂,涉及多通路交织的多维度病理网络,单一靶点难以覆盖动态演变的致病机制。例如,神经退行性疾病中,蛋白质错误折叠(如β-淀粉样蛋白、α-突触核蛋白)、线粒体功能障碍、神经炎症、氧化应激等多条通路形成复杂疾病网络,共同导致神经损伤与功能障碍,单一靶点药物难以全面调控[9-12]。同时,中枢疾病网络呈现高度的动态性。许多疾病(如精神分裂症)具有多基因遗传特征[13,14],且基因—环境互作显著,疾病进展伴随表观遗传修饰(如DNA甲基化)的

收稿日期:2025-06-19; 修回日期:2026-01-06

* 本文根据国家自然科学基金委员会第399期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者,Email: chenzhong@zju.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(U21A20418,82473900)的资助。

引用格式: 郑艳榕,陈忠. 中枢神经系统疾病组合药物发展展望:从多靶点协同到个体化精准治疗. 中国科学基金,2026,40(2):277–290.
Zheng YR, Chen Z. Prospects for combination drug development in central nervous system disorders: From multi-target synergy to personalized precision therapy. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2026, 40(2): 277–290. (in Chinese)

累积变化[15,16]。疾病导致的病理变化(如炎症反应等)也存在渐进性演变,现有药物难以针对这些动态互作进行干预,固定靶点组合极可能成为“无效叠加”[17,18]。

1.2 神经环路的交互性

大脑功能依赖高度动态的神经网络,疾病可能导致局部异常扩散为全脑功能障碍[19,20]。同时,外周与中枢之间复杂的双向通讯网络,其作用机制涉及神经、免疫、内分泌和代谢等多条通路,对中枢神经系统疾病的发病机制、进展和治疗具有重要影响[21,22]。中枢靶点常同时存在于中枢和外周,导致脱靶效应风险倍增。中枢药物也可能通过外周交互引发恶性循环。

1.3 药物调控的精准性

大脑精密的功能区域化放大了药物副作用的风险,药物可能对相邻脑区产生非靶向效应[23,24]。同时,关键递质(如谷氨酸、γ-氨基丁酸)参与多个生理和病理过程。因此,即使药物靶向特定递质也可能导致副反应发生。例如,N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid,NMDA)受体拮抗剂可抗抑郁,但也可导致认知损伤[25]。加之多数疾病缺乏可量化、动态的生物标志物,导致治疗方案调整困难,干预策略难以动态及个体化调整。由此,也可能造成受体敏感性或神经可塑性的异常变化,又引出耐药性或戒断反应等新的问题[26,27]。

1.4 研发链条的局限性

目前药物的临床前研究还很大程度上依赖于啮齿类动物模型,但人类中枢疾病(如认知缺陷、情绪障碍的表型差异)表型复杂,难以在啮齿类动物模型上进行全面模拟,导致临床前数据预测性不佳。另外,由于大脑功能的复杂性、疾病干预的周期性以及血脑屏障的存在,药代动力学(Pharmacokinetics,PK)与药效学(Pharmacodynamics,PD)研究在中枢疾病干预中的影响尤其显著。欧洲药品管理局指出46%的神经疾病药物开发项目因早期剂量探索或PK/PD研究不充分,导致后期疗效或安全性问题;而91%早期开发存在问题的中枢药物项目在后期会再次出现重大缺陷,导致审批延迟或终止[6,8]。即便药物进入临床,中枢疾病需长期随访(数年甚至数十年),缺乏客观终点指标(如认知衰退的量化评估)。以上众多原因造成中枢药物研发周期长、成本高,药企更倾向投资肿瘤或免疫疾病领域,进一步加剧研发资源的匮乏。

2 组合药物应用于中枢神经系统疾病干预的优势与面临的挑战

面对中枢神经系统疾病复杂的多维度病理网络,单一靶点的干预策略常显得力不从心,难以阻断其级联反应与动态演变。多成分药物(Multicomponent Drug,MCD)为这一困境提供了潜在的应对方案。它是指包含两种或以上活性成分,并通过其间的相互作用实现对复杂疾病协同干预的治疗制剂。它主要涵盖两大范畴:其一是组合药物(Combination Drug,CD),即由明确的、通常是单一化学实体并按固定剂量配比的药物联用策略;其二是天然多成分药物(Natural Multicomponent Drug,NMCD),即来源于植物、动物、矿物等自然资源的药物,通过传统或现代技术提取有效成分后用于预防、治疗疾病或调节生理功能。中药复方是天然多成分药物的主要代表,其成分复杂且未完全明晰,但往往历经了长期临床实践的验证,对组合药物的研发具有重要的借鉴意义。

根据经典的药物作用关系理论,多成分药物内活性化合物的相互作用可以分为三种基本类型:当联合效果低于各药单用效果之和时为“拮抗作用(antagonism)”;当联合效果等于简单相加时为“叠加效应(additive effect)”;当联合效果超越简单相加时为“正性协同效应或超和效应(potentiation or super-additive effect)”。在绝大多数治疗场景下,我们设计组合药物的核心目标就是要规避拮抗作用,力求实现叠加效应乃至协同效应。

为实现这一目标,组合药物的设计策略通常遵循三种范式:一致性组合药物(Congruous Combination Drug,CCD)、协同性组合药物(Syncretic Combination Drug,SCD)与Coalistic组合药物(Coalistic Combination Drug)(图1)[28,29]。一致性组合药物的核心在于“多管齐下”,通过同时攻击疾病网络中的多个关键靶点,共同强化干预效果,其设计初衷正是为了实现效应的叠加或协同。协同性组合药物可形象地比喻为“主力+助攻”的模式:其中一种药物作为“主药”调控关键病理靶点,而另一种作为“佐剂”的药物虽然不直接调控核心疾病靶点,但可通过增强药物摄取、抑制药物代谢、抑制耐药酶等辅助方式,提升或恢复主药的疗效,其设计目标明确指向产生协同效应。Coalistic组合目前主要见于抗癌领域,该策略基于“合成致死”原理:组合中的各个化合物本身对目标细胞没有或仅有微弱的毒性,但它们分别抑制了成对存在的合成致死基因产物功能,联合使用时便能选择性诱导特定基因背景的细胞(如癌细胞)死亡。这一策略为针对特定遗传亚型患者的精准治疗提供了潜在范式,但在常见中枢疾病中的意义仍在探索阶段。

如前所述,中枢神经系统疾病涉及多通路交织的病理网络(如蛋白质错误折叠、线粒体功能障碍、神经炎症等),单一靶点药物仅能干预局部环节,难以阻断疾病级联反应。利用组合药物策略进行多靶点协同干预,旨在

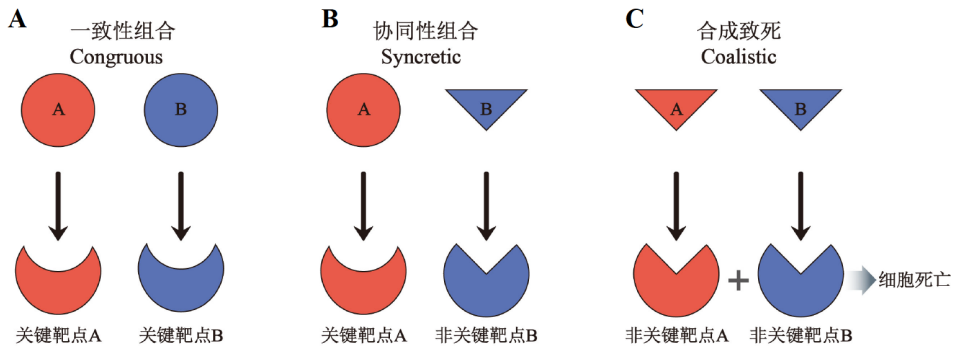


图1 组合药物设计策略分类

Fig.1 Classification of Combination Drug Design Strategies

通过靶向互补通路阻断疾病网络的恶性循环，或按疾病进程进行药物干预以适应病理动态演变。事实上，现有多种中枢神经系统疾病的治疗早已遵循上述理念。例如，在帕金森病治疗中，左旋多巴与外周脱羧酶抑制剂（如卡比多巴）的联用是经典的协同性组合。卡比多巴无法通过血脑屏障，可选择性地抑制外周多巴脱羧酶的活性。这减少了左旋多巴在外周组织向多巴胺的转化，从而增加了其通过血脑屏障进入中枢神经系统的药量，最终在提升脑内多巴胺水平、增强疗效的同时，显著降低了胃肠道及心血管等外周副作用。在阿尔茨海默病的治疗中，一种美金刚和多奈哌齐的固定剂量复方药物（商品名Namzaric），则代表了一致性组合的策略。该组合中，多奈哌齐通过抑制乙酰胆碱的分解来提高大脑中乙酰胆碱的浓度；而美金刚通过阻断NMDA受体来减少谷氨酸的兴奋性毒性作用，保护神经元免受过度刺激和损伤。一项针对677名中重度阿尔茨海默病患者的研究结果显示，在24周时，与安慰剂联合乙酰胆碱酯酶抑制剂相比，盐酸美金刚缓释片28 mg联合乙酰胆碱酯酶抑制剂治疗的患者在认知和整体功能方面显著改善[30]。Namzaric与盐酸美金刚缓释片28 mg联合盐酸多奈哌齐的生物等效性随后被证实[31]，于2014年被美国食品药品监督管理局批准用于中度至重度阿尔茨海默病的治疗。近年的临床前研究也提示：联合使用针对Aβ清除抗体、Tau蛋白聚集抑制剂与神经炎症调节剂等多个阿尔茨海默病症关键病理变化的药物干预策略也在临床试验或临床前研究中展现了可观的临床前景（表1）。

通过组合已有药物实现疗效叠加是当前中枢疾病组合药物研发的核心思路，为中枢疾病的治疗贡献了成功上市的药物实例（表1），但同样存在大量无效甚至加重病损的联合方案，揭示了依赖经验性试错的高成本与高风险。中枢疾病病理网络的高度的动态性和个体异质性是其中的重要原因。例如，在多发性硬化症中，干扰素β与免疫调节剂的联用虽能广泛抑制免疫攻击，却难以适配不同患者随病程演变的炎症亚型与病灶空间分布，导致疗效不一。这种“叠加”与真正“协同”的关键区别在于：后者旨在通过对病理网络动态（如靶点间时序、反馈环路、空间分布）的定量解析与建模，实现在正确时空、以最佳剂量、对关键节点进行组合干预。具体而言，其目标是主动设计具有“超和效应”的组合，同时最大限度地规避拮抗作用。实现这一目标，亟需引入系统生物学与人工智能等新范式，以破解靶点间的动态交互规则，从而指导临床试验中复杂的剂量配比与相互作用验证，推动组合药学从传统的经验叠加向理性设计转变。

3 组合药物发展路径展望

为加速中枢疾病组合药物研发，本综述认为中药复方现代化、智能递药与个体化治疗三大前沿领域或可整合为一套连贯的技术支撑模块，助力中枢疾病组合药物的发展。中药复方作为经过长期实践验证的多成分药物原型，为协同干预提供了丰富的分子实体与组合逻辑；纳米递药系统可通过响应性释药、靶向递送等策略，实现精准时空控制的药物释放，将复方的协同效应最大化并降低脱靶风险；而个体化治疗需要整合多组学/多模态（如舌象、生化指标、影像学检测等）检测数据与人工智能模型，动态优化干预策略，实现个体化精准干预。这三个模块的交叉融合不仅为解锁中药复方的现代科学内涵提供了思路，也为开发下一代组合药物奠定了系统性实现路径（图2）。

3.1 以传统驱动创新，发挥传统中医药“整体论治”优势

3.1.1 中药复方前沿研究策略

中医强调整体观和“辨证论治”，认为人体是一个有机整体，疾病是内外环境失衡的综合表现。治疗时不仅关注局部症状，更从脏腑、气血、经络及人与自然环境的关联出发，全面分析病因病机。通过调节人体阴阳平衡、气血运行及脏腑功能，改善全身状态，而非仅针对单

表1 阿尔茨海默病症组合药物常见组合思路及其研究进展

Table 1 Common Combination Strategies and Research Advances in Alzheimer's Disease Drug Therapy

组合类型	应用举例	研发阶段	研发机构	疗效表现
NMDA受体拮抗剂+胆碱酯酶抑制剂	美金刚+利凡斯的明	临床回顾性研究	医疗机构	相较于单用美金刚,联合治疗在12周后能更显著地改善患者认知功能(MMSE评分)、日常生活能力(ADL)和行为症状,并有效降低血清炎症因子(TNF-α,IL-6)和Tau蛋白水平,且安全性相当[32]
	美金刚+多奈哌齐(商品名Namzaric)	已上市,获批用于阿尔茨海默病症治疗	Allergan/Adamas	在24周时,与安慰剂联合乙酰胆碱酯酶抑制剂相比,盐酸美金刚缓释片28毫克联合乙酰胆碱酯酶抑制剂治疗的患者在认知和整体功能方面有显著改善[30]
	美金刚+加兰他敏	临床回顾性研究	医疗机构	在联合治疗12个月期间,认知功能提升效果优于美金刚与多奈哌齐的联合治疗策略,但淡漠评分在12个月时显著恶化[33]
胆碱酯酶抑制剂+金属螯合剂	胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、加兰他敏、利凡斯的明)+ PBT2	II期临床试验	Prana	在所有受试者均接受稳定胆碱酯酶抑制剂治疗的情况下,250 mg PBT2能显著降低脑脊液$A\beta_{42}$水平,并在两项执行功能测试中表现出优于安慰剂的改善作用[34]
去甲肾上腺素再摄取抑制剂+NMDA受体拮抗剂/胆碱酯酶抑制剂	阿托莫西汀+胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、加兰他敏、利凡斯的明)/美金刚	II期临床试验	医院等医疗机构	在轻中度AD患者中,该联合治疗方案耐受性良好,但并未显示出优于胆碱酯酶抑制剂或美金刚单药治疗的临床疗效[35]
胆碱酯酶抑制剂+神经营养因子	脑蛋白水解物+多奈哌齐	II期临床试验	医疗机构	联合治疗安全,显示出潜在的协同效应趋势,但未有显著性差异[36]
胆碱酯酶抑制剂+糖原合成酶激酶-3抑制剂	双丙戊酸钠+胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、加兰他敏、利凡斯的明)	III期临床试验	医疗机构	未能延缓认知与功能衰退,也未能延迟精神病性症状的出现。影像学显示治疗组出现更显著的脑萎缩和认知功能下降[37]
NMDA受体拮抗剂+细胞色素P450酶抑制剂	右美沙芬+安非他酮	已上市,但未获批用于阿尔茨海默病症治疗	Axsome Therapeutics	在部分临床试验中表现出改善阿尔茨海默病症激越适应症的作用[38]
M1/M4毒蕈碱受体激动剂+外周毒蕈碱受体拮抗剂	Xanomeline+Trospium Chloride (商品名KarXT或Cobenfy)	已上市,但未获批用于阿尔茨海默病症治疗	Karuna Therapeutics	在针对精神分裂症患者的III期试验中,该组合未在总体人群中表现出认知改善的显著作用;但在基线存在认知障碍的预定义亚组中,表现出显著的认知改善作用[39]
同时靶向Aβ和pTau的多靶点免疫疗法	Aβ/pTau组合抗体	临床前研究	学术科研机构	在3xTg-AD模型小鼠中,该疫苗可显著清除大脑中的Aβ斑块和pTau缠结,抑制神经炎症并改善认知功能[40]
Aβ免疫疗法+抗氧化剂	Aβ抗体+姜黄素类似物	临床前研究	学术科研机构	在APP/PS1 AD小鼠中,联合治疗相较于单药,协同降低脑内Aβ水平,改善筑巢行为缺陷,增强小胶质细胞对Aβ的吞噬作用,降低促炎细胞因子水平,逆转肠道菌群紊乱[41]
Aβ免疫疗法+抗炎疗法	载Aβ抗体及Aβ特异性Tregs来源外泌体的β-分泌酶响应式免疫治疗剂	临床前研究	学术科研机构	在3xTg-AD小鼠中,显著减少Aβ水平,抑制小胶质细胞介导的神经炎症,改善认知功能[42]
Aβ免疫疗法+血脑屏障跨越促进剂	甘特单抗-Brainshuttle融合蛋白(商品名Trontinemab)	I期临床试验	Roche	与甘特单抗相比,融合蛋白在非人灵长类动物中表现出相似的Aβ结合亲和力,且脑部暴露量显著增加[43]

注:Aβ即淀粉样蛋白斑块;pTau即磷酸化Tau蛋白。

一症状。例如,脑病常涉及心、肝、肾等多脏腑失调,中药复方可同步调节神经、免疫、代谢等多系统功能,契合脑病复杂的病理机制。因此,中药讲究配伍。通过"君臣佐使"配伍,中药复方融合多种药材,多成分协同增效/减毒,共同调节多个病理环节(如神经保护、抗炎、改善微循环等)。不仅如此,传统中医药根据患者体质、病程及环境差异,灵活调整复方配伍(如补气、活血、化痰等),体现了精准干预与个体化医疗的超前思维。

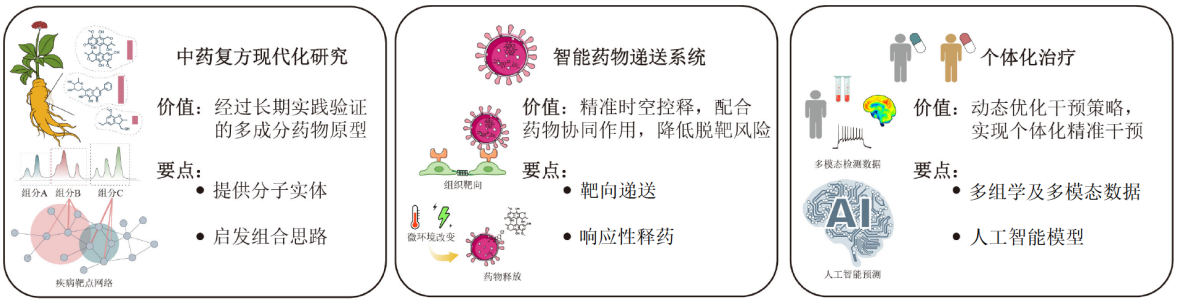


图2　组合药物发展路径展望

Fig.2　Future Perspectives on Combination Drug Development

中药复方凭借其多成分、多靶点协同调控特性，在干预动态病理网络方面展现出独特优势，但其现代化研究仍面临“药效物质基础”与“分子机制”不清的双重困境。近年来，光遗传学、单细胞多组学与人工智能等前沿技术的交叉融合，为系统解析复方多维互作机制提供了实用工具。通过单细胞转录组、表观遗传测序等组学技术，可精准定位脑病进程中复方干预的关键细胞集群（如特定神经元亚群、反应性星形胶质细胞等），而利用光遗传学/化学遗传学技术，可解析候选细胞集群在不同病理阶段中的动态调控作用。例如，东南大学姚红红团队通过单细胞测序联合空间转录组技术，在缺血性卒中模型中揭示梗死周围区小胶质细胞—巨噬细胞通过Lgals9-Cd44轴激活星形胶质细胞修复表型，确立了该细胞集群的关键调控地位[44]。

在锁定关键细胞类型后，中药活性成分的细胞内分子机制可以通过多种化学蛋白质组学技术进行研究[45,46]。基于化学探针的亲和纯化策略是最经典的靶点垂钓方法，该技术将天然产物修饰上“钩子”（如生物素、环氧基团、光交联基团），制成化学探针。该探针与细胞或组织裂解液共孵育，与靶蛋白结合后，通过固相支持物（如链霉亲和素磁珠）将复合物“钓”上来，再通过凝胶电泳和质谱分析鉴定靶点蛋白。对于弱结合的蛋白，还可在此基础上在探针上引入光亲和标签，在特定波长光照下，标签产生活性中间体（如卡宾或氮宾），与靶蛋白形成不可逆的共价交联，锁定原本短暂的相互作用，便于后续的纯化与鉴定。近年兴起的点击化学，特别是铜催化的叠氮—炔环加成反应，已成为一种高效的探针构建和靶点标记工具。将带有炔烃或叠氮基团的天然产物探针送入细胞，它能与靶蛋白结合。随后，通过点击化学反应连接上带有报告基团（如生物素、荧光基团）的分子，从而实现对靶蛋白的富集与鉴定。另一项新兴技术邻近诱导蛋白降解/标记不直接“钓”出靶点，而是通过观察蛋白质水平的变化或进行近距离标记来反推靶点，常见技术包括蛋白降解靶向嵌合体技术（Proteolysis-Targeting Chimera，PROTAC）与特异性Pup化邻近标记技术（Specific Pupylation as IDEntity Reporter，SPIDER）。其中，PROTAC技术将一个天然产物分子与一个能招募E3泛素连接酶的配体连接起来。这个双功能分子能将靶蛋白拉到E3连接酶附近，使其被泛素化并降解。通过定量蛋白质组学分析被降解的蛋白质，即可发现天然产物的潜在靶点。而SPIDER技术是将生物素标记的小分子与PupE—链霉亲和素融合蛋白结合。当小分子与靶蛋白结合时，附近的PafA酶会催化PupE共价连接到靶蛋白上，从而实现标记和富集。上述技术都需要对化合物进行一定程度的化学修饰，这种修饰可能会影响其与蛋白的结合。相对地，也有一些非修饰性技术，如细胞热迁移分析/热蛋白质组分析（Cellular Thermal Shift Assay/Thermal Proteome Profiling，CETSA/TPP）及药物亲和响应靶点稳定性（Drug Affinity Responsive Target Stability，DARTS）技术。CETSA/TPP是利用了小分子与蛋白结合时蛋白热稳定性提高的特性，通过在不同温度下处理细胞或裂解液，并利用质谱检测耐热蛋白，从而在全蛋白质组范围内发现靶点。而DARTS技术是基于与小分子结合时蛋白质构象变化引起的对蛋白酶降解的抗性筛选靶点。在初筛得到潜在靶点后，CRISPR-dCas9、Cre-LoxP等基因操纵技术可用于实现特定细胞集群中候选靶点的条件性敲除，进一步通过培养细胞、类器官、在体模型等明确特定复方成分调控不同类型细胞功能的分子机制，以系统解析复方药理作用的科学内涵[47,48]。

在建立成分及其作用靶点与作用细胞类型的对应关系后，细胞互作分析、网络药理学、人工智能等技术可用于全景解析中药复方干预脑病的多成分、多靶点协同作用机制（图2）[49,50]。目前已有成熟的建模方法用于中医药多维知识图谱的建立。例如，有研究运用图神经网络等人工智能技术，将中药复方视为一个由草药节点和药性虚拟节点构成的“图”，通过分析节点间的注意力权重，量化解析复方内部的君臣佐使配伍规律[51]。也有研究利用单细胞转录组数据，为每种细胞类型计算基因的特异性分数，并从组织级基因互作网络中提取出细

胞类型特异性的子网络。随后,将疾病相关基因映射到这些子网络上,通过置换检验识别出其中显著连接的基因集群,即细胞类型特异性的疾病基因模块。该方法可在单细胞分辨率下揭示复杂疾病的细胞特异性机制,解析疾病风险基因在哪种脑细胞(如神经元或胶质细胞)中共同发挥作用,并比较不同疾病机制的异同,从而发现关键驱动基因,为开发细胞靶向性的精准疗法提供理论依据[52]。值得注意的是,尽管现有技术为解析中药复方提供了强大工具,但其整合的复杂性及在应对复方多成分体系时面临的通量限制,使得目前已报道的作用靶点网络在充分性、必要性及精准性方面仍有待商榷,依然需要利用这些前沿技术积累更多、更直接的实验证据。

3.1.2 *中药复方与中枢疾病的组合药物研发*

中药复方可为中枢神经系统疾病组合药物研发提供两大核心价值,它们既是经验验证的组合化合物库,又是病理机制解析的化学探针。

作为经验验证的组合化合物库,传统中药配伍虽临床有效,但面临成分不明、质控困难的现代化挑战。为突破这一局限,“组分配伍”理念应运而生。该方法首先将中药内的不同化学成分群进行分离,再借助量—效关系筛选出活性最佳的组分,并依照配方原则重新组合。然而,该方法所定义的“有效组分”仍属于结构不明的混合物,活性成分界定模糊,质量控制也大多依赖个别已知成分作为指标。在此背景下,“分子配伍”理论逐步发展。该理论将配伍的层面从“组分”提升至“单一化学分子”,直接选用结构、功效与作用靶点均已明确的中药活性单体成分进行复方设计[53]。这一思路与现代组合药物的研发策略可谓殊途同归。以传统中药复方“补肾益智方”为例,该方常用于治疗老年性痴呆,能够改善患者的认知功能与生活质量。在一项近期研究中,科研人员对其进行了系统的网络药理学分析:构建了涵盖218种草药成分与1 326个人类蛋白靶点的相互作用网络,并将其与阿尔茨海默病相关的内质网应激基因集进行关联分析。通过网络接近度计算,从该复方中初步筛选出58个可能通过调节内质网应激对抗阿尔茨海默病的潜力成分。进一步结合血脑屏障渗透性、口服生物利用度与急性毒性等成药性评估,筛选出15个表现优良的成分,最终根据神经保护相关文献证据,确定13个成分进入实验验证阶段。在细胞与动物模型实验中,蛇床子素与戈米辛B的联合使用,在改善认知功能、清除脑内淀粉样斑块及协同调控内质网应激关键信号分子等方面,效果均显著优于单一成分使用。进一步的网络药理学与分子对接研究表明,尽管二者均作用于内质网应激通路,但其靶点各有侧重,这种互补性使它们能更全面地调节该网络,从而发挥协同效应[54]。

值得注意的是,在化学成分层面的配伍中,传统中医药理论中的 “君臣佐使”配伍原则仍具有指导意义,但其内涵已有所演变:“君药”指药效最强、含量较高的核心活性成分;“臣药”为药效较弱的活性成分,主要作用是与君药协同,增强疗效;“佐药”不直接治疗主症,而是调节君药与臣药的药效强度或减轻其毒副作用;“使药”则负责引导其他成分抵达疾病部位,发挥靶向作用[55]。例如,β、γ和δ-榄香烯组成的抗癌复方中,β-榄香烯为君药(占总含量85%),而γ和δ-榄香烯则作为臣药。这三种化合物均为温郁金中提取的活性化合物。其中,β-榄香烯可通过下调Bcl-2和survivin的表达、上调凋亡因子Fas/Fas配体的表达直接诱导肿瘤细胞凋亡[56]。而γ和δ-榄香烯可激活线粒体依赖的凋亡途径,协同增强β-榄香烯诱导的细胞凋亡[53]。随着纳米技术的兴起,纳米材料及组织靶向技术开始扮演中药活性化合物复方中“佐”与“使”的角色。以一款治疗溃疡性结肠炎的中药纳米微球为例,这款纳米制剂以小檗碱为君药主导抗炎作用,以去氢木香内酯为臣药协同增效,使用蛋白质聚集体(由纳米/微米级低聚物和原纤维组成)作为佐药实现药物滞留与缓释功能,海藻酸钠微球担任使药负责结肠靶向递送[57]。这些君臣佐使概念上的演变,既继承了传统中医药的整体观,又融合了现代药学的精准化要求。纳米中药制剂也已成为中药复方研究的一个重要发展方向,其在中枢神经系统疾病治疗中的应用潜力也值得进一步挖掘。

另一方面,作为病理机制解析的化学探针,中药复方起效物质基础与分子机制的解析将有助于反向追踪促进疾病康复的关键靶点组合。在疾病发生发展过程中,往往涉及众多分子机制的参与,但其中大部分分子难以被药物有效调控,或因其生物学特性而不适合作为治疗靶点。同时,一种疾病通常关联多个病理环节,而每个环节又涉及复杂的调控网络,使得靶点的筛选与组合面临巨大挑战。更重要的是,不同靶点之间的相互作用并不总是协同增效,也可能相互抵消甚至产生不良反应,因此如何构建能够发挥切实治疗作用的靶点组合,仍需大量系统性的研究与验证。在这一背景下,通过逆向追踪临床上已证实有效的中药复方作用的关键靶点群,有助于过滤冗余或不可调控的靶点,聚焦于真正具有治疗意义的核心调控节点,不仅深化了对疾病病理机制的系统性认识,也为基于靶点组合的创新药物研发提供了理论基础。目前,已有大量研究证实了单一天然产物在疾病靶点发现中的重要作用。例如,通过亲和纯化

结合SILAC定量蛋白质组学技术,研究人员揭示了苏木酮A通过靶向肌苷一磷酸脱氢酶-2发挥抗神经炎症作用的机制[58],为神经炎症相关脑病的治疗提供了新靶点。另有研究基于CETSA/TPP技术,发现杜廷毒素通过作用于钙调磷酸酶引起海马神经元兴奋性改变,从而诱发癫痫[59],这一发现不仅阐释了其毒性机制,也为癫痫通路研究提供了新线索。可以预见,在未来基于中药复方的多靶点调控策略将逐步成为新的研究热点,为脑疾病干预策略的突破提供新方向与新动力。

在明确中药复方成分及疾病靶点对应关系后,人工智能驱动的系统药理学方法可用于识别核心调控靶点群,并预测更优的成分组合与配比。目前,已有研究尝试将人工智能算法应用于中药复方的功效预测与筛选。例如,我国研究团队开发了DeepTCM———一个融合人工智能与系统药理学的智能分析算法。该研究构建了包含6 011个中药复方的数据集,经清洗与标准化后保留2 184个高质量复方作为训练与评估基础。在此基础上,该方法利用基于中医药文本预训练的语言模型,将复方信息转化为可计算的语义向量,实现功效的自动化描述与语义建模;同时,通过生物信息学方法对复方作用的靶点群进行疾病富集分析,量化复方与特定疾病之间的关联强度。最后,利用一个平衡评分函数整合前两者的结果,从而对候选复方进行综合评价与优选。利用该方法,研究人员筛选出“黄金双参加味方”,提示其可能是治疗冠心病合并抑郁症的潜力复方。在后续的临床验证中,一项针对40例冠心病合并抑郁症患者的研究显示,服用该复方的患者抑郁评分明显改善,心肌酶标志物CK-MB和5-HT水平也有显著好转,提示该复方能同时改善心脏功能和抑郁症状。在动物模型中,研究人员进一步利用心肌缺血/再灌注联合慢性温和不可预测应激构建疾病模型,发现该复方能够改善心功能、减轻心脏纤维化、下调炎症因子表达,并在强迫游泳和悬尾等行为学测试中表现出抗抑郁效应。此外,与低评分复方“麝香保心丸”的对照实验显示,黄金双参加味方在改善心功能、抑制纤维化、提高模型生存率等方面具有一定优势,进一步支持了DeepTCM算法在复方筛选中具有一定的预测能力[60]。未来,在获取更充分的成分靶点与药效学数据的基础上,此类人工智能算法有望辅助实现组合药物的理性设计,为精准干预复杂疾病提供候选方案。需要指出的是,计算预测所获得的药物组合仍需经过系统的药效评价、药代动力学分析和安全性评估。这些实验数据也可反馈至人工智能模型,用于参数优化与算法迭代,最终由计算科学与实验科学共同推进处方的优化。

综上,中药复方为中枢神经系统疾病组合药物研发提供了经验验证的组合化合物库,通过系统的成分分析与疾病表型分析,明确中药复方调控中枢神经系统疾病不同病理环节的药效物质基础。通过单细胞/空间多组学技术精准定位中药复方干预脑病进程的关键细胞群,明确中药复方及其活性成分对相关细胞功能的影响及作用特征。进一步基于化学蛋白质组学技术鉴定复方活性成分的直接作用靶点,并结合基因操纵技术明确中药复方及其活性成分调控不同类型细胞功能及特定疾病环节的分子机制。基于实验获得的复方活性成分与疾病靶点相关性数据,利用网络药理学技术构建成分—靶点网络,结合人工智能技术进行药物协同作用预测,将传统中药复方转化为潜在的组合药物制剂,为中枢神经系统疾病的精准干预提供潜在新策略(图3)。

3.2 纳米递药系统与微环境动态响应的组合药物

为了应对疾病的动态演变,组合药物疗法正与多种前沿技术深度融合,推动研发与治疗范式向精准化与动态化发展。例如,在机制解析与疗法开发层面,基因编辑技术(如CRISPR) 能够系统揭示疾病(如耐药性肿瘤)的分子机制,从而指导理性的组合药物设计。更进一步,基因编辑本身可与干细胞疗法结合,实现遗传性疾病的长期矫正[61,62]。基因编辑还可与细胞疗法(如过继性T细胞移植) 联用,通过编辑免疫细胞或肿瘤微环境来产生协同抗肿瘤效应[63]。此外,类器官与器官芯片技术为药物筛选与疗效评估带来了变革。利用患者来源细胞构建的个体化疾病模型,能够高通量筛选并预测患者对特定药物组合的响应[64]。通过微流控实现的多器官芯片,更能模拟人体器官间的生理网络与药物代谢过程,可用于定量评估组合药物的全身性分布、疗效与毒性,从而优化剂量配比[65,66]。该平台还可通过引入免疫细胞共培养,为免疫调节类组合药物的研发提供便利[67,68]。在实时监测与动态调控层面,生物电子医学与可植入/可穿戴设备提供了“感知—反馈”的闭环治疗思路。可植入生物电子设备可作为局部药物递送的理想平台,通过电信号等手段控制释药的时空精度[69,70]。可穿戴设备则能持续监测生理参数,为疗效评估与方案调整提供实时数据[71,72]。

上述技术极大地拓展了组合药物的设计与验证能力。但在中枢神经系统疾病的研究中,能够集成组织靶向、屏障穿越、微环境感知与程序化释药等多功能于一体的纳米递药系统,仍是最为热点的研究方向。如前所述,中枢疾病的病程复杂,大脑微环境改变明显,同一靶点的功能可能在不同病理阶段或不同组织环境中发生反转,静态给药无法匹配这种动态需求。例如,在缺血性脑卒中中,钙离子通道阻滞药或兴奋性递质阻断药可

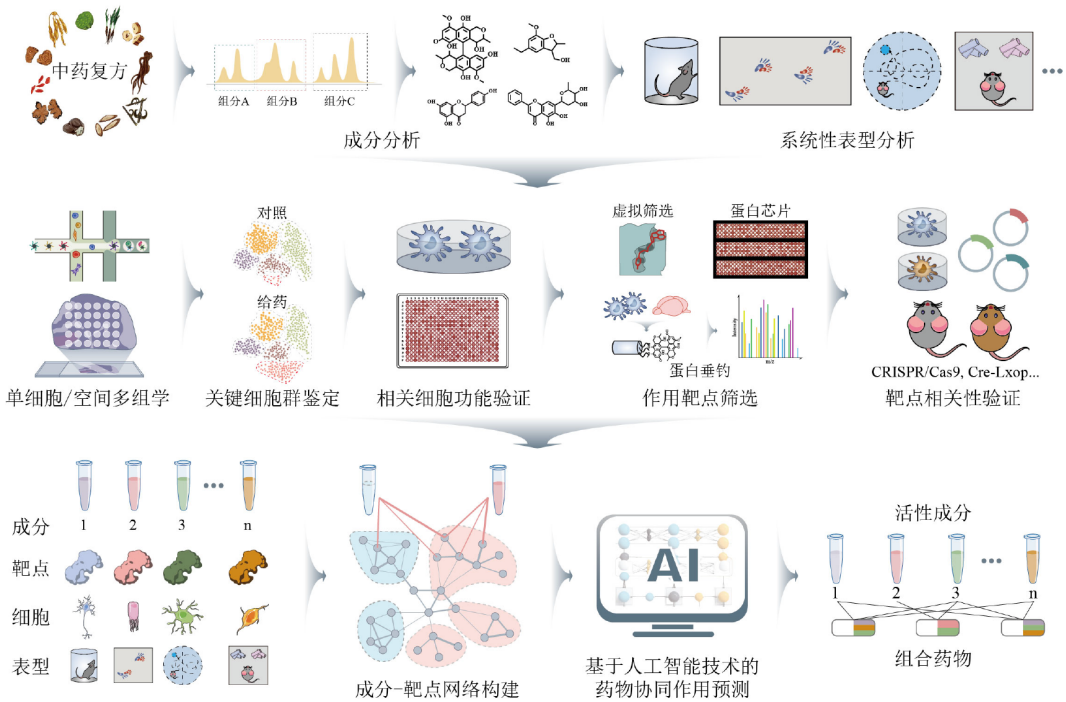


图3 中药复方前沿研究与组合药物研发

Fig.3 Bridging Research on Traditional Chinese Medicine Formulae and Combination Drug Development

抑制早期的兴奋性损伤,但也阻碍后期的神经再生[73,74]。又如抗炎药物可以抑制缺血后期小胶质细胞介导的神经炎症,但是不利于小胶质细胞对于死亡细胞碎片的清除[75,76]。而由于脑缺血病理变化的巨大个体差异(如缺血部位、缺血时长、患者基因型、患者年龄等等),每位患者脑内神经再生或神经炎症发生的疾病并不统一,统一的治疗方案可能不能在整体水平体现出优势。通过实时感知微环境变化(如pH、电场强度、代谢物含量等),动态调整药物释放,避免“一刀切”治疗导致的矛盾效应(图4A)。笔者课题组前期针对脑卒中再灌注损伤后神经炎症的动态过程,利用介孔聚多巴胺作为载体,结合酶响应释药与主动靶向技术,设计了一种发病机制自适应的序贯治疗策略[77],用于缺血再灌损伤后不同阶段的按需治疗(图4B)。该系统以介孔聚多巴胺为主体,聚多巴胺表面化学接枝基质金属蛋白酶2(Matrix Metallopeptidase, MMP2)敏感的多肽—米诺环素二聚体。在缺血急性期(缺血后1天内),介孔聚多巴胺利用其自身的活性氧清除能力降低缺血脑组织氧化应激水平。在缺血亚急性期(缺血后1~7天),组织中MMP2表达增多,MMP2识别并剪切多肽—米诺环素二聚体,使得米诺环素从递药系统中

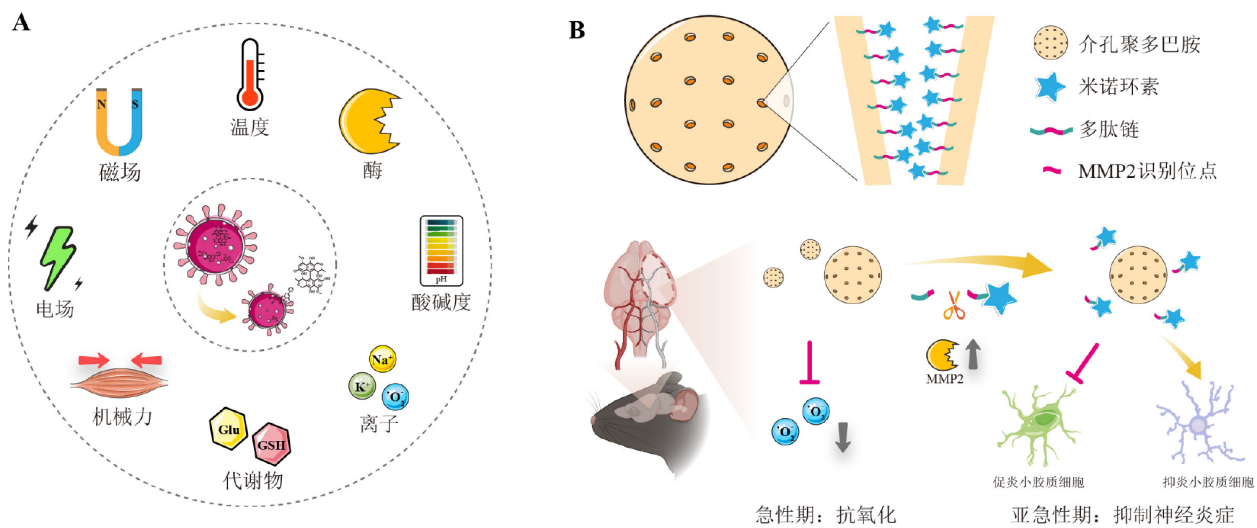


图4 响应性纳米递药系统设计案例

Fig.4 An Exemplary Design of Stimuli-responsive Nanoscale Drug Delivery Systems

释放。释放的米诺环素进一步抑制了促炎小胶质细胞活性，促进其向抗炎小胶质细胞转化，从而抑制神经炎症。该设计实现了基于局部神经炎症进程的自适应序贯性释药，减少因疾病发生发展时空特异性和个体差异化带来的无效给药及潜在副作用。纳米递药系统在突破大脑血脑屏障方面的作用已被肯定[78,79]，但其与组合药物的有机结合之路仍需要探索。首先，不同药物分子理化性质的差异（如亲疏水性、电荷分布、代谢半衰期）可能导致载体负载效率下降或释放时序紊乱。已有研究表明，采用双亲性结构设计构建具有疏水核心和亲水壳层的纳米载体（如胶束、脂质体），可同步包载疏水性药物（进入核心）和亲水性药物（附着于壳层），实现不同溶解性药物的共递送[80,81]。不仅如此，通过设计核—壳结构等分层释放系统，还可实现壳层药物的快速释放与核心层药物的缓释释放，从而协调不同半衰期药物的作用时序。此外，通过将药物与聚合物/辅料形成分子级混合的共无定形态，可改善难溶性药物的溶解性及物理稳定性，并调节释放动力学[82]。更有研究通过多重响应机制实现了药物的顺序释放以精准匹配其各自的治疗时间窗。例如，在癌症治疗中，磁场—酶双重响应递药系统可先通过磁场触发第一种药物（如化疗药物）的快速释放，随后通过肿瘤微环境中的酶（如基质金属蛋白酶）实现第二种药物（如免疫调节剂）的响应释放，从而匹配肿瘤代谢窗口[83]。但值得注意的是，在时空精度方面，现有纳米载体虽能响应少数环境信号，但同时解析多种动态信息（如电场强度、代谢物浓度梯度、机械应力变化等）仍有难度。因此，实现组合药物中不同成分在不同微环境因素下的响应性释放仍具有挑战性。此外，纳米递药系统从实验室走向临床与市场，还面临一系列深刻而复杂的瓶颈问题：(1)长期安全性不明。纳米材料的长期体内命运尚不明确，其在中枢神经系统等器官的潜在长期滞留、是否会引发慢性炎症或纤维化，都缺乏充分研究。例如，近年的研究发现纳米材料本身或其表面吸附蛋白质形成的“蛋白冠”可能激活免疫系统，带来免疫原性风险。蛋白冠可包含多达280种不同的蛋白质，占纳米材料的质量可达38%以上[84]。蛋白冠中高度去折叠的蛋白质结构与促炎细胞因子的激活密切相关，这种结构特征会触发先天免疫反应[85]。不仅如此，纳米材料表面聚集的补体因子和其他调理素会导致其被巨噬细胞大量摄取，部分纳米材料的摄取率甚至大于99%[84,86]。此外，主动靶向策略并非绝对特异，可能存在脱靶毒性，误伤表达相似靶标分子的正常细胞[87,88]。(2)缺乏可靠的临床前评价模型。现有动物模型在生理、免疫及疾病微环境方面与人体存在显著差异，导致许多在动物实验中效果显著的纳米药物在人体临床试验中失败。例如，负责清除纳米颗粒的主要吞噬细胞类型和分布因物种而异，这种差异直接导致纳米颗粒在不同物种体内的分布和清除器官不同，使得基于动物模型的药代动力学和毒性数据无法准确外推至人体[89]。一个经典的案例就是聚乙二醇化脂质体阿霉素。该制剂在犬、小鼠等动物模型中会出现重复给药后清除加快的现象[90,91]，但在人类患者中却观察到清除减慢甚至蓄积的相反趋势[92]。这种药代动力学差异很可能就源于动物与人类单核吞噬细胞系统功能的差异。目前缺乏能够准确预测患者对纳米药物治疗响应的生物标志物，使得个性化用药难以实现。(3)载药、稳定性与释放动力学之间的内在矛盾。高载药量旨在提升疗效，但往往以牺牲纳米载体在血液循环中的稳定性为代价，可能导致药物在抵达靶点前发生泄漏。另一方面，如何实现药物在靶区域的快速、完全释放，同时确保在循环过程中的高度稳定，仍是材料设计的核心难题。目前的解决方案多采取折衷策略，需在增强循环稳定性与维持高载药量、最小化非活性载体成分之间进行精细平衡[93]。例如，为提高纳米颗粒稳定性而在其表面涂覆聚乙二醇层，虽延长了循环半衰期，却以引入惰性成分为代价，直接稀释了系统的理论载药纯度。另外的设计则试图将稳定机制内嵌于活性成分本身，如利用可断裂的二硫键构建两亲性前药[94]，这虽在分子层面整合了循环稳定性与肿瘤响应性，却大幅增加了化学合成与设计的复杂性。近年兴起的平衡方向是开发自身具有药理活性的纳米载体[95]，力求将载体的结构功能与治疗活性融为一体，从而避免惰性材料的添加，但其对分子工程的要求也最高，设计难度也相应加大。

综上，未来研究需在深化微环境响应机制、发展智能材料的同时，高度重视并系统评估这些转化瓶颈。通过多学科交叉，在载药系统设计之初就统筹考虑安全性、可规模化生产性与临床适用性，并推动建立更具预测性的临床前评价体系，为微环境动态响应的组合纳米药物真正造福患者奠定坚实基础。

3.3　大数据驱动的个体化组合药物干预策略

组合药物设计与个体化医疗是精准医学的两个重要方向。组合药物设计针对复杂疾病的多靶点病理机制，通过多药物协同作用增强疗效并减少耐药性；而个体化医疗则基于患者的基因组、代谢特征、环境及行为等多组学与多模态数据，制定因人而异的治疗方案。组合药物设计为个体化医疗提供多药物组合的工具库，而个体化医疗则为药物组合筛选提供精准的临床依据，最终实现智能的个体化药物组合干预（图5）。目前，大数据驱动的流行病学研究为个体化组合药物干预的实现

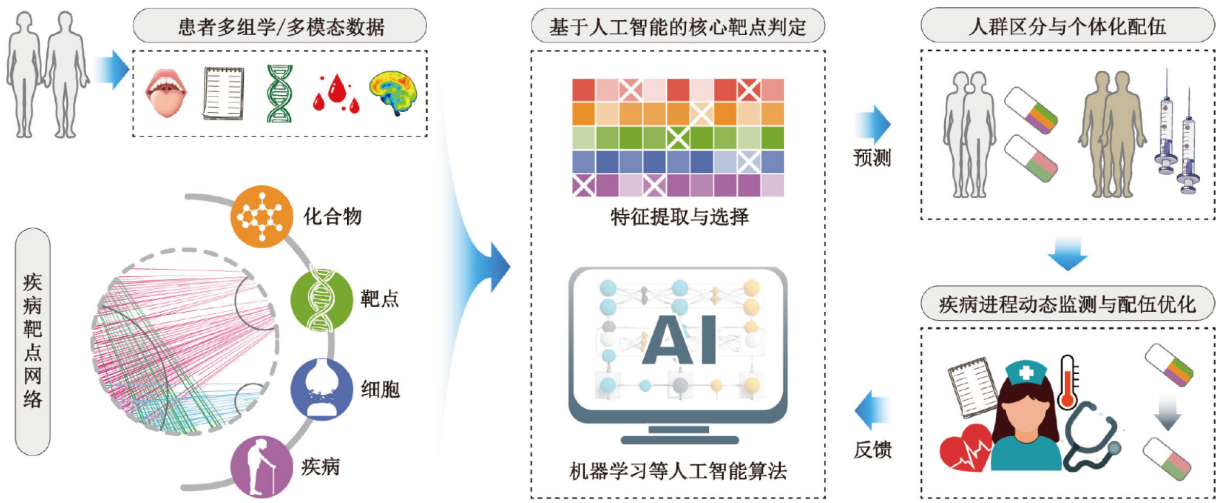


图5 个体化组合药物干预策略实施路径展望

Fig.5 Future Perspectives on Personalized Combination Drug Intervention

提供了关键方向。通过大型队列数据(如UK Biobank)解析基因—环境—行为的交互作用,揭示复杂疾病的多靶点病理网络[96,97]。同时,流行病学研究识别疾病亚群的特征性生物标志物(如特定基因型或代谢特征),指导组合药物的靶向选择与人群分层[98,99]。不仅如此,结合真实世界数据与纵向流行病学数据,分析现有药物联用的疗效与不良反应,还可构建动态风险预测模型,支持组合药物的剂量调整与方案优化[100-102]。利用人工智能模型整合这些真实世界来源的大数据与实验数据,有望实现核心病理靶点的判定与药效预测,从而制定个体化组合用药方案。

4 总 结

随着对疾病机制理解的深化及跨学科技术的突破,组合药物设计与个体化医疗的融合正推动中枢疾病治疗向“多靶点协同、动态调控、精准干预”方向演进。通过整合中医药现代转化、智能递药技术及人群大样本数据研究,未来有望实现从多靶点静态干预到动态网络调控的转变,为中枢疾病的精准干预提供新策略。从上述分析可以看出,无论是中药复方的全景式机制解析,还是流行病学研究中海量数据的因果推断,均高度依赖人工智能的算力优势与算法创新。然而,这一智能化进程不应忽视传统实验药理学的核心价值。实验可提供高置信度的机制证据,而计算模型则可揭示实验难以捕捉的复杂网络效应。人工智能预测的药物组合必然需通过体外细胞模型、类器官芯片、动物实验及临床试验验证其药效与安全性。相关结果更需要反馈至预测模型用于优化算法参数与假设条件(图5)。中西医融合,多学科交叉将是中枢疾病组合药物研发的必由之路。

参 考 文 献

[1] Su DN,Cui YS,He CZ,et al. Projections for prevalence of Parkinson’s disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050:Modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. British Medical Journal,2025,388:e080952.

[2] Feigin VL,Vos T,Nichols E,et al. The global burden of neurological disorders:Translating evidence into policy. The Lancet Neurology,2020,19(3):255—265.

[3] Deuschl G,Beghi E,Fazekas F,et al. The burden of neurological diseases in Europe:An analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet Public Health,2020,5(10):e551—e567.

[4] Anza-Ramirez C,Miranda JJ,Armocida B,et al. Characterising acute and chronic care needs:Insights from the Global Burden of Disease Study 2019. Nature Communications,2025,16:4235.

[5] Zhou WJ,Guo MQ,Hu B,et al. The effect of China’s Integrated Medical and Social Care Policy on functional dependency and care deficits in older adults:A nationwide quasi-experimental study. The Lancet Healthy Longevity,2025,6(4):100697.

[6] Kesselheim AS,Hwang TJ,Franklin JM. Two decades of new drug development for central nervous system disorders. Nature Reviews Drug Discovery,2015,14(12):815—816.

[7] Nutt DJ. Drug development in psychiatry:50 years of failure and how to resuscitate it. The Lancet Psychiatry,2025,12(3):228—238.

[8] Butlen-Ducuing F,Pétavy F,Guizzaro L,et al. Regulatory watch:Challenges in drug development for central nervous system disorders:A European Medicines Agency perspective. Nature Reviews Drug Discovery,2016,15(12):813—814.

[9] Riessland M,Ximerakis M,Jarjour AA,et al. Therapeutic targeting of senescent cells in the CNS. Nature Reviews Drug Discovery,2024,23(11):817—837.

[10] Dejanovic B,Sheng M,Hanson JE. Targeting synapse function and loss for treatment of neurodegenerative diseases. Nature Reviews Drug Discovery,2024,23(1):23—42.

[11] Antico O,Thompson PW,Hertz NT,et al. Targeting mitophagy in neurodegenerative diseases. Nature Reviews Drug Discovery,2025,

24(4):276—299.
[12] Wilson DM,Cookson MR,Van Den Bosch L,et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases. Cell,2023,186(4):693—714.
[13] De Deyn L,Sleegers K. The impact of rare genetic variants on Alzheimer disease. Nature Reviews Neurology,2025,21(3):127—139.
[14] Sutherland HG,Jenkins B,Griffiths LR. Genetics of migraine:Complexity,implications,and potential clinical applications. The Lancet Neurology,2024,23(4):429—446.
[15] Webster AK,Phillips PC. Epigenetics and individuality:From concepts to causality across timescales. Nature Reviews Genetics,2025,26(6):406—423.
[16] Yuan ML,Yang B,Rothschild G,et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders:Molecular mechanisms,clinical relevance and therapeutic potential. Signal Transduction and Targeted Therapy,2023,8:309.
[17] Kuhlmann T,Moccia M,Coetzee T,et al. Multiple sclerosis progression:Time for a new mechanism-driven framework. The Lancet Neurology,2023,22(1):78—88.
[18] Jiang Q,Liu J,Huang S,et al. Antiageing strategy for neurodegenerative diseases:From mechanisms to clinical advances. Signal Transduction and Targeted Therapy,2025,10:76.
[19] Royer J,Bernhardt BC,Larivière S,et al. Epilepsy and brain network hubs. Epilepsia,2022,63(3):537—550.
[20] Perovnik M,Rus T,Schindlbeck KA,et al. Functional brain networks in the evaluation of patients with neurodegenerative disorders. Nature Reviews Neurology,2023,19(2):73—90.
[21] Zhang S,Gao Y,Zhao YN,et al. Peripheral and central neuroimmune mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. Molecular Neurodegeneration,2025,20(1):22.
[22] López M,Gualillo O. Rheumatic diseases and metabolism:Where centre and periphery meet. Nature Reviews Rheumatology,2024,20(12):783—794.
[23] Zhang ZY,Fan QW,Luo XJ,et al. Brain-restricted mTOR inhibition with binary pharmacology. Nature,2022,609(7928):822—828.
[24] Chen M,Ma SS,Liu HX,et al. Brain region-specific action of ketamine as a rapid antidepressant. Science,2024,385(6709):eado7010.
[25] Wei Y,Chang LJ,Hashimoto K. Molecular mechanisms underlying the antidepressant actions of arketamine:Beyond the NMDA receptor. Molecular Psychiatry,2022,27(1):559—573.
[26] Perucca E,Perucca P,White HS,et al. Drug resistance in epilepsy. The Lancet Neurology,2023,22(8):723—734.
[27] Löscher W,Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. Nature Reviews Neuroscience,2005,6(8):591—602.
[28] Keith CT,Borisy AA,Stockwell BR. Multicomponent therapeutics for networked systems. Nature Reviews Drug Discovery,2005,4(1):71—78.
[29] Tyers M,Wright GD. Drug combinations:A strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century. Nature Reviews Microbiology,2019,17(3):141—155.
[30] Grossberg GT,Manes F,Allegri RF,et al. The safety,tolerability,and efficacy of once-daily memantine (28mg):A multinational,randomized,double-blind,placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. CNS Drugs,2013,27(6):469—478.
[31] Boinpally R,Chen LS,Zukin SR,et al. A novel once-daily fixed-dose combination of memantine extended release and donepezil for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease:Two phase I studies in healthy volunteers. Clinical Drug Investigation,2015,35(7):427—435.
[32] Wang HY,Lv PP. Safety and efficacy of rivastigmine and memantine combined for treatment of patients with Alzheimer's disease:A retrospective study. American Journal of Translational Research,2025,17(3):2240—2249.
[33] Matsuzono K,Hishikawa N,Ohta Y,et al. Combination therapy of cholinesterase inhibitor (donepezil or galantamine) plus memantine in the Okayama memantine study. Journal of Alzheimer's Disease,2015,45(3):771—780.
[34] Lannfelt L,Blennow K,Zetterberg H,et al. Safety,efficacy,and biomarker findings of PBT2 in targeting Aβ as a modifying therapy for Alzheimer's disease:A phase IIa,double-blind,randomised,placebo-controlled trial. The Lancet Neurology,2008,7(9):779—786.
[35] Mohs RC,Shiovitz TM,Tariot PN,et al. Atomoxetine augmentation of cholinesterase inhibitor therapy in patients with Alzheimer disease:6-month,randomized,double-blind,placebo-controlled,parallel-trial study. The American Journal of Geriatric Psychiatry,2009,17(9):752—759.
[36] Alvarez XA,Cacabelos R,Sampedro C,et al. Combination treatment in Alzheimer's disease:Results of a randomized,controlled trial with cerebrolysin and donepezil. Current Alzheimer Research,2011,8(5):583—591.
[37] Tariot PN,Schneider LS,Cummings J,et al. Chronic divalproex sodium to attenuate agitation and clinical progression of Alzheimer disease. Archives of General Psychiatry,2011,68(8):853—861.
[38] Keam SJ. Dextromethorphan/bupropion:First approval. CNS Drugs,2022,36(11):1229—1238.
[39] Horan WP,Sauder C,Harvey PD,et al. The impact of xanomeline and trospium chloride on cognitive impairment in acute schizophrenia:Replication in pooled data from two phase 3 trials. The American Journal of Psychiatry,2025,182(3):297—306.
[40] Feng XJ,Hou YY,Liu JX,et al. A multi-targeting immunotherapy ameliorates multiple facets of Alzheimer's disease in 3xTg mice. npj Vaccines,2024,9:153.
[41] Su IJ,Hsu CY,Shen ST,et al. The beneficial effects of combining anti-aβ antibody NP106 and curcumin analog TML-6 on the treatment of Alzheimer's disease in APP/PS1 mice. International Journal of Molecular Sciences,2022,23(1):556.
[42] Ma MM,Wang J,Zhong WB,et al. Cleavable antibody-conjugated aβ specific immune exosome for combination Alzheimer's disease immunotherapy. Angewandte Chemie (International Ed in English),2025,64(47):e202517917.
[43] Grimm HP,Schumacher V,Schäfer M,et al. Delivery of the Brainshuttle™ amyloid-beta antibody fusion trontinemab to non-human primate brain and projected efficacious dose regimens in humans. mAbs,2023,15(1):2261509.

[44] Han B,Zhou SH,Zhang Y,et al. Integrating spatial and single-cell transcriptomics to characterize the molecular and cellular architecture of the ischemic mouse brain. Science Translational Medicine,2024,16(733):eadg1323.

[45] Chen X,Wang YT,Ma N,et al. Target identification of natural medicine with chemical proteomics approach:Probe synthesis,target fishing and protein identification. Signal Transduction and Targeted Therapy,2020,5:72.

[46] Meissner F,Geddes-McAlister J,Mann M,et al. The emerging role of mass spectrometry-based proteomics in drug discovery. Nature Reviews Drug Discovery,2022,21(9):637—654.

[47] Kim SK,Kim YH,Park S,et al. Organoid engineering with microfluidics and biomaterials for liver,lung disease,and cancer modeling. Acta Biomaterialia,2021,132:37—51.

[48] Shao YY,Wang JC,Jin AQ,et al. Biomaterial-assisted organoid technology for disease modeling and drug screening. Materials Today Bio,2025,30:101438.

[49] Xu HY,Zhang YQ,Wang P,et al. A comprehensive review of integrative pharmacology-based investigation:A paradigm shift in traditional Chinese medicine. Acta Pharmaceutica Sinica B,2021,11(6):1379—1399.

[50] Zhou E,Shen Q,Hou Y. Integrating artificial intelligence into the modernization of traditional Chinese medicine industry:A review. Frontiers in Pharmacology,2024,15:1181183.

[51] Zeng JQ,Jia XB. Quantifying compatibility mechanisms in traditional Chinese medicine with interpretable graph neural networks. Journal of Pharmaceutical Analysis,2025,15(8):101342.

[52] Guan JT,Lin YP,Wang Y,et al. An analytical method for the identification of cell type-specific disease gene modules. Journal of Translational Medicine,2021,19(1):20.

[53] Luo LF,Zhou JR,Liu XN,et al. Development of modern Chinese medicine guided by molecular compatibility theory. Journal of Advanced Research,2025,73:713—728.

[54] Liu JM,Wu QH,Wu QQ,et al. Modulating endoplasmic reticulum stress in APP/PS1 mice by Gomisin B and Osthole in Bushen-Yizhi formula:Synergistic effects and therapeutic implications for Alzheimer's disease. Phytomedicine,2023,119:155023.

[55] Li J,Long QY,Ding H,et al. Progress in the treatment of central nervous system diseases based on nanosized traditional Chinese medicine. Advanced Science,2024,11(16):2308677.

[56] Zhai BT,Zhang NN,Han XM,et al. Molecular targets of β-elemene,a herbal extract used in traditional Chinese medicine,and its potential role in cancer therapy:A review. Biomedicine & Pharmacotherapy,2019,114:108812.

[57] Jiang YW,Xu HC,Wu JL,et al. A hierarchically assembled oral formulation with drug-convertible carriers for targeted ulcerative colitis therapy through a three-pronged strategy. Advanced Composites and Hybrid Materials,2025,8(4):280.

[58] Liao LX,Song XM,Wang LC,et al. Highly selective inhibition of IMPDH2 provides the basis of antineuroinflammation therapy. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2017,114(29):E5986—E5994.

[59] Han QT,Yang WQ,Zang CX,et al. The toxic natural product tutin causes epileptic seizures in mice by activating calcineurin. Signal Transduction and Targeted Therapy,2023,8:101.

[60] Qian YY,Wang XT,Cai LL,et al. Model informed precision medicine of Chinese herbal medicines formulas-a multi-scale mechanistic intelligent model. Journal of Pharmaceutical Analysis,2024,14(4):100914.

[61] Drysdale CM,Nassehi T,Gamer J,et al. Hematopoietic-stem-cell-targeted gene-addition and gene-editing strategies for β-hemoglobinopathies. Cell Stem Cell,2021,28(2):191—208.

[62] Ferrari S,Valeri E,Conti A,et al. Genetic engineering meets hematopoietic stem cell biology for next-generation gene therapy. Cell Stem Cell,2023,30(5):549—570.

[63] Xing YM,Yang JH,Wang YL,et al. Remodeling tumor immunogenicity with dual-activatable binary CRISPR nanomedicine for cancer immunotherapy. ACS Nano,2023,17(6):5713—5726.

[64] Yu N,Hwang M,Lee Y,et al. Patient-derived cell-based pharmacogenomic assessment to unveil underlying resistance mechanisms and novel therapeutics for advanced lung cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research,2023,42(1):37.

[65] Li B,Tang YJ,Huang ZY,et al. Synergistic innovation in organ-on-a-chip and organoid technologies:Reshaping the future of disease modeling,drug development and precision medicine. Protein & Cell,2025:pwaf058.

[66] Giannitelli SM,Peluzzi V,Raniolo S,et al. On-chip recapitulation of the tumor microenvironment:A decade of progress. Biomaterials,2024,306:122482.

[67] Zou ZY,Lin Z,Wu CL,et al. Micro-engineered organoid-on-a-chip based on mesenchymal stromal cells to predict immunotherapy responses of HCC patients. Advanced Science,2023,10(27):2302640.

[68] Gao Z,Du ZY,Hou Y,et al. A microfluidic coculture model for mapping signaling perturbations and precise drug screening against macrophage-mediated dynamic myocardial injury. Acta Pharmaceutica Sinica B,2024,14(12):5393—5406.

[69] Li HM,He GQ,Hu YL,et al. Ultrasound wirelessly controlled electrically responsive implantable drug delivery system for enhanced tumor therapy. Small,2025,21(32):2412704.

[70] Pongkulapa T,Yum JH,McLoughlin CD,et al. NIR-induced photoswitching hybrid DNA nanoconstruct-based drug delivery system for spatiotemporal control of stem cell fate. Small,2025,21(26):2409530.

[71] Manikkath J,Subramony JA. Toward closed-loop drug delivery:Integrating wearable technologies with transdermal drug delivery systems. Advanced Drug Delivery Reviews,2021,179:113997.

[72] Hughes A,Shandhi MMH,Master H,et al. Wearable devices in cardiovascular medicine. Circulation Research,2023,132(5):652—670.

[73] Yu SP,Choi E,Jiang MQ,et al. Acute and chronic excitotoxicity in ischemic stroke and late-onset Alzheimer's disease. Neural Regeneration Research,2025,20(7):1981—1988.

[74] Zhang J,Liu J,Li D,et al. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. The Cochrane Database of Systematic Reviews,2019,2(2):CD001928.

[75] Jia JQ,Yang LX,Chen Y,et al. The role of microglial phagocytosis in ischemic stroke. Frontiers in Immunology,2022,12:790201.

[76] Planas AM. Role of microglia in stroke. Glia,2024,72(6):1016—1053.
[77] Wu D,Zhou J,Zheng YR,et al. Pathogenesis-adaptive polydopamine nanosystem for sequential therapy of ischemic stroke. Nature Communications,2023,14:7147.
[78] Nance E,Pun SH,Saigal R,et al. Drug delivery to the central nervous system. Nature Reviews Materials,2022,7(4):314—331.
[79] Terstappen GC,Meyer AH,Bell RD,et al. Strategies for delivering therapeutics across the blood–brain barrier. Nature Reviews Drug Discovery,2021,20(5):362—383.
[80] Wei P,Ding YS,Liu SN,et al. Luminescent nanocucurbits enable spatiotemporal co-delivery of hydrophilic and hydrophobic chemotherapeutic agents. Advanced Science,2025,12(46):e09782.
[81] Liu YB,Chen XH,Gao YH,et al. Elaborate design of shell component for manipulating the sustained release behavior from core–shell nanofibres. Journal of Nanobiotechnology,2022,20(1):244.
[82] Pang XY,Zhang X,Xu DY,et al. Bioactive hydrogels for the reconstruction of sensorineural hearing loss. Bioactive Materials,2026,56:160—180.
[83] Xu ZY,Liu SY,Li YN,et al. Engineering strategies of sequential drug delivery systems for combination tumor immunotherapy. Acta Pharmaceutica Sinica B,2025,15(8):3951—3977.
[84] Nißler R,Dennebouy L,Gogos A,et al. Protein aggregation on metal oxides governs catalytic activity and cellular uptake. Small,2024,20(34):2311115.
[85] Park JY,Park SJ,Park JY,et al. Unfolded protein *Corona* Surrounding nanotubes influence the innate and adaptive immune system. Advanced Science,2021,8(8):2004979.
[86] Feng RH,Yu FB,Xu J,et al. Knowledge gaps in immune response and immunotherapy involving nanomaterials:Databases and artificial intelligence for material design. Biomaterials,2021,266:120469.
[87] Sun T,Kang YY,Liu J,et al. Nanomaterials and hepatic disease:Toxicokinetics,disease types,intrinsic mechanisms,liver susceptibility,and influencing factors. Journal of Nanobiotechnology,2021,19(1):108.
[88] Song MW,Cao RY,Chen XJ,et al. Amplified targeted drug delivery independent of target number through alternative administration of two matched nanoparticles. ACS Nano,2023,17(23):23359—23373.
[89] Zamboni WC,Szebeni J,Kozlov SV,et al. Animal models for analysis of immunological responses to nanomaterials:Challenges and considerations. Advanced Drug Delivery Reviews,2018,136:82—96.
[90] Suzuki T,Ichihara M,Hyodo K,et al. Accelerated blood clearance of PEGylated liposomes containing doxorubicin upon repeated administration to dogs. International Journal of Pharmaceutics,2012,436(1/2):636—643.
[91] Ishida T,Masuda K,Ichikawa T,et al. Accelerated clearance of a second injection of PEGylated liposomes in mice. International Journal of Pharmaceutics,2003,255(1/2):167—174.
[92] Gabizon A,Isacson R,Rosengarten O,et al. An open-label study to evaluate dose and cycle dependence of the pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin. Cancer Chemotherapy and Pharmacology,2008,61(4):695—702.
[93] Etter EL,Mei KC,Nguyen J. Delivering more for less:Nanosized,minimal-carrier and pharmacoactive drug delivery systems. Advanced Drug Delivery Reviews,2021,179:113994.
[94] Xu YY,Huang YS,Zhang XW,et al. Carrier-free Janus nano-prodrug based on camptothecin and gemcitabine:Reduction-triggered drug release and synergistic *in vitro* antiproliferative effect in multiple cancer cells. International Journal of Pharmaceutics,2018,550(1/2):45—56.
[95] Deci MB,Liu MX,Gonya J,et al. Carrier-free CXCR4-targeted nanoplexes designed for polarizing macrophages to suppress tumor growth. Cellular and Molecular Bioengineering,2019,12(5):375—388.
[96] Boyd RJ,Avramopoulos D,Jantzie LL,et al. Neuroinflammation represents a common theme amongst genetic and environmental risk factors for Alzheimer and Parkinson diseases. Journal of Neuroinflammation,2022,19(1):223.
[97] Ye J,Wen Y,Sun XF,et al. Socioeconomic deprivation index is associated with psychiatric disorders:An observational and genome-wide gene-by-environment interaction analysis in the UK biobank cohort. Biological Psychiatry,2021,89(9):888—895.
[98] Zeisel SH. Precision (personalized) nutrition:Understanding metabolic heterogeneity. Annual Review of Food Science and Technology,2020,11:71—92.
[99] Chung GE,Yu SJ,Yoo JJ,et al. Lean or diabetic subtypes predict increased all-cause and disease-specific mortality in metabolic-associated fatty liver disease. BMC Medicine,2023,21(1):4.
[100] Küçükosmanoglu A,Scoarta S,Houweling M,et al. A real-world toxicity atlas shows that adverse events of combination therapies commonly result in additive interactions. Clinical Cancer Research,2024,30(8):1685—1695.
[101] Chandak P,Tatonetti NP. Using machine learning to identify adverse drug effects posing increased risk to women. Patterns,2020,1(7):100108.
[102] Chiang CW,Zhang PY,Wang XY,et al. Translational high-dimensional drug interaction discovery and validation using health record databases and pharmacokinetics models. Clinical Pharmacology & Therapeutics,2018,103(2):287—295.

Prospects for Combination Drug Development in Central Nervous System Disorders: From Multi-target Synergy to Personalized Precision Therapy

Yanrong Zheng Zhong Chen*

School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract The development of therapeutics for central nervous system (CNS) disorders is markedly lagging behind other disease areas, characterized by an exceptionally high failure rate in late-stage clinical trials. This review addresses the central challenge of creating effective combination therapies for complex CNS diseases, where single-target agents often fall short. We propose a shift from traditional empirical methods towards a rational design paradigm and explore three key enabling strategies. First, we discuss modernizing Traditional Chinese Medicine (TCM) formulations by applying multi-omics and artificial intelligence to deconvolute their multi-component, multi-target mechanisms, thus transforming them into a source for rational drug combination discovery. Second, we highlight the role of stimuli-responsive nanocarriers in achieving spatiotemporally controlled drug delivery, which allows for targeted and sequential drug release in response to the dynamic disease microenvironment. Finally, we examine how large-scale biomedical data and patient subtyping can inform the development of personalized combination regimens. Integrating these approaches, from deciphering ancient formulations to deploying advanced delivery systems and leveraging big data, presents a promising path to accelerate the development of effective, rationally designed combination therapies for CNS diseases.

Keywords combination pharmacology; central nervous system disorders; TCM formulae; drug delivery system; precision intervention

陈 忠 二级教授,浙江中医药大学校长,美国医学与生物工程院会士,浙江省特级专家,教育部“长江学者奖励计划”特聘教授,全国高校黄大年式教师团队负责人。长期从事慢性脑病的发病机制及中西医药物治疗靶点研究。主持国家自然科学基金青年科学基金项目(A类)等国家级课题20余项。已发表SCI论文400余篇,引用超万次,入选Elsevier高被引学者。获国家科技进步奖二等奖等奖励。

郑艳榕 浙江中医药大学研究员,浙江省万人计划青年拔尖人才。从事慢性脑病的发病机制与干预策略研究。主持国家自然科学基金面上项目等省部级以上课题8项。以第一或通讯作者(含共同)身份在*Neuron*、*Nature Neuroscience*等期刊发表论文30余篇,申请/授权发明专利6项。

(责任编辑 贾祖冰 张 强)

* Corresponding Author, Email: chenzhong@zju.edu.cn