

• 专题:双清论坛“组合靶标与原创药物” •

DOI: 10.3724/BNSFC-2025-0008

组合靶标在心血管疾病药物开发中的研究现状与前景展望*

罗珊珊¹ 谢利平² 季勇^{1,3**}

1. 南京医科大学 药学院, 南京 211100

2. 南京医科大学 基础医学院, 南京 211100

3. 哈尔滨医科大学 寒地心血管病全国重点实验室, 哈尔滨 150081

[摘要] 我国心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)发生率和死亡率持续攀升,拐点尚未到来。医学的发展一定程度上改善了CVD患者的预后,如何降低心血管疾病残余风险并进一步减少终点事件,提高国人心血管疾病生存率,是目前我国心血管疾病药物研发面临的主要挑战。心血管疾病机制复杂,往往缺乏单一核心靶标,组合靶标药物干预策略通过平衡调控多个靶标,实现“增效减毒”并改善耐药性,具有良好的应用前景。本文介绍了组合靶标的选择原则、先导化合物设计及合成策略、临床前药效学评价、临床试验设计及监管挑战。同时,介绍了系统生物学、人工智能和深度学习、类器官和器官芯片等新兴技术在组合靶标发现、药物分子设计、药效及药物代谢评价中的应用,以期为我国心血管疾病组合靶标药物开发提供新思路和新参考。

[关键词] 心血管疾病;组合靶标药物;系统生物学;类器官和器官芯片;临床前药效学评价;临床研究

我国心血管疾病呈现出“四高一重”的显著特征,即发病率高、患病率高、复发率高、致死率高及社会经济负担沉重。据《中国心血管健康与疾病报告2023》显示,当前我国心血管病现患人数已突破3.3亿,其中高血压(2.45亿)、冠心病(1 139万)、心力衰竭(890万)是主要疾病类型^[1]。心血管病导致的死亡占城乡居民总死亡构成的40%以上,即每5例死亡中就有2例死于心血管事件。随着我国人口老龄化加速和生活方式的改变,我国心血管病发病率和死亡率仍在持续攀升,防控拐点尚未到来^[1]。

心血管诊疗技术快速发展,新型抗心衰药物,如血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor, ARNI)沙库巴曲缬沙坦及降脂药物前蛋白转化酶枯草溶菌素9(Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, PCSK9)抑制剂依洛尤单抗等相

继上市,但仍面临靶点单一、部分患者疗效不佳等问题。心血管疾病多为慢性病,需长期服药,若合并其他并发症,需同时服用多种药物,导致传统药物依从性较低;其次,耐药性问题日益凸显,如约30%患者对抗血小板药物氯吡格雷低响应^[2,3],而 β 受体阻滞剂长期使用后的“受体脱敏”现象可削弱疗效^[4]。更重要的是,针对晚期或严重的心血管病变,目前仍缺乏有效的药物选择:如晚期心衰患者(NYHA class III~IV)5年死亡率仍高达50%^[5]。此外,包括心肌纤维化、主动脉严重钙化、主动脉夹层/瘤及肺动脉高压等心血管疾病,目前仍缺乏有效的药物干预策略。

1 心血管疾病治疗理念的发展沿革

纵观心血管药物研发历程,每一次治疗手段的重大突破,都根植于对疾病发生机制及病理过程认识的革

收稿日期:2025-06-29; 修回日期:2025-09-10

* 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: yongji@njmu.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(82121001, 82030013, 82422071, 92468301)的资助。

引用格式: 罗珊珊, 谢利平, 季勇. 组合靶标在心血管疾病药物开发中的研究现状与前景展望. 中国科学基金, 2026, 40(2): 268–276.

Luo SS, Xie LP, Ji Y. Current status and future perspectives on multi-target drugs development in cardiovascular diseases. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2026, 40(2): 268–276. (in Chinese)

新。以心衰为例,从20世纪50年代起,心衰的治疗策略主要包括应用洋地黄增强心肌收缩力、应用利尿剂改善水肿状态及应用血管扩张剂降低心脏前后负荷。“强心、利尿、扩血管”的策略有着良好的短期效应。这类药物虽在短期内可产生即刻的血流动力学效应,但长期使用却会增加心衰患病率和心血管疾病死亡风险。随着对心衰病理过程认识的深入,20世纪90年代以来,慢性心衰的治疗方式发生了重大转变,从改善短期血流动力学、增强心肌收缩力转变为通过抑制神经内分泌系统活性促进心肌修复以延缓心肌重构。

近年来,随着分子生物学技术的发展,临床对心衰的治疗理念发生了深刻转变,心衰治疗策略逐渐发展为多靶标、多器官的协同干预。此外,能量代谢重编程在心力衰竭病理生理中的作用日益受到重视。靶向代谢组学研究显示,非心衰患者心脏组织利用游离脂肪酸、少量葡萄糖作为能量来源;而心衰患者心脏脂肪酸供能不足,转而消耗更多的酮体、乙酸及乳酸,并表现出更为显著的蛋白分解代谢^[6]。研究显示,SGLT2抑制剂可通过激活AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein Kinase, AMPK)恢复心肌细胞代谢活性,促进ATP产生的同时,提高酮体利用率并降低游离脂肪酸水平,减少心肌细胞脂毒性和能量不足的现象^[7-9]。后续的DAPA-HF^[10-12]和EMPEROR-Reduced^[13-16]临床试验证实:达格列净和恩格列净能够改善射血分数降低型心衰(Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF)患者心血管死亡或心衰恶化的风险,且疗效不受糖尿病状态影响。针对射血分数保留型心衰(Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF)的DELIVER试验进一步显示达格列净同样能够改善HFpEF患者的心功能和预后^[17]。上述研究奠定了四联疗法(ARNI/ACEI/ARB类、 β 受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂和SGLT2抑制剂)治疗心衰的新理念^[18,19]。此外,对于HFpEF或射血分数轻度降低的心衰(Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction, HFmrEF)患者,近期公布的FINEARTS-HF研究证实,新型非甾体盐皮质激素受体拮抗剂非奈利酮能够降低心衰恶化事件和心血管复合终点事件的发生风险,为HFpEF/HFmrEF患者提供了除SGLT2抑制剂外的新型治疗方式^[20]。

心血管疾病机制复杂,当一条致病通路被抑制时,可能会代偿性激活其他通路,维持疾病状态。因此无法按照“一种疾病,一个靶点,一种药物”的模式进行药物研发。比如动脉粥样硬化的驱动因素不仅是脂质沉积,还涉及免疫细胞浸润、血管内皮损伤、平滑肌细胞表型转化等病理过程,缺乏明确的“驱动靶点”。除心衰四联

疗法外,近期的CANTOS研究发现他汀联合抗炎治疗(卡那奴单抗)能够进一步降低合并慢性炎症心梗患者的心血管事件再发风险,提示多靶标干预策略在改善动脉粥样硬化性心脏病残余风险中的重要意义^[21]。因此,针对多个靶标的组合药物干预策略有望进一步降低心血管疾病死亡率及心血管事件再发风险,改善患者生存质量。

2 组合靶标药物干预策略

组合靶标药物干预策略主要分为三种,包括多种药物组合疗法、单一固定剂量药物组合疗法以及组合靶标药物疗法。多种药物组合疗法也被称为“鸡尾酒疗法”,即同时用多种机制不同的药物治疗疾病,如上述的心衰四联用药。相比于单靶点药物,多种药物组合疗法具有更好的临床获益,但因要同时服用多种药物,患者依从性较差。单一固定剂量组合(Fixed-Dose Combination, FDC)策略通过将固定剂量的不同种药物添加在单一剂型中,提高了患者的依从性。比如,依折麦布辛伐他汀片含有临床广泛应用的两种降脂药物——辛伐他汀和依折麦布,在抑制胆固醇在肝脏合成的同时,抑制胆固醇在小肠的吸收,进一步降低低密度脂蛋白胆固醇水平^[22]。阿利沙坦酯氨氯地平复方是我国自主研发的FDC类降压药物,由阿利沙坦酯与氨氯地平组成。通过阻断血管紧张素受体和钙通道拮抗两种独立机制,发挥双重降压作用,针对原发性高血压等单一药物控制不佳的患者具有显著疗效,已成为该类患者的一线用药^[23]。虽然FDC药物能够提高患者的依从性,但是不同成分存在复杂的药效学及药代动力学关系,所以FDC药物上市之前需要大量临床研究,研发成本较高,且实际应用中可能涉及不同药物剂量调整,临床医生更倾向于使用多种药物组合疗法。

2004年Morphy等^[24]提出组合靶标药物治疗(Multi-target Therapeutics)策略,组合靶标药物是指可以同时选择性地作用于两个或多个分子靶点的单一组分的药物。与单一靶标选择性作用的药物相比,对多个靶标具有平衡调节作用的药物能够提供更优的治疗效果并具有更低的临床副作用。通过作用于疾病网络中多个关键致病因子,即使其针对单一靶标的活性低于单靶点药物,但由于多靶点协同增效作用,可实现更好的“增效减毒”^[24]。再次,长期使用某一单靶点药物,可以诱导机体内部的适应性变化而产生耐药性,而组合靶标药物可以通过同时干预主要致病靶标及其代偿信号通路靶标而减少耐药性^[24]。与FDC药物以及组合药物相比,组合靶标药物具有较小的药物—药物相互作用风险,其开发成本与单靶

点药物类似,展现出极为广阔的应用前景和巨大的临床价值(图1)。

然而,组合靶标药物设计更具挑战,需要在保持对各目标靶点平衡活性的同时,实现更广泛的选择性和良好的体内药代动力学特性。组合靶标药物研发成本与单个心血管创新药物相当,约11.52亿美元^[25],而FDC类药物不需要前期的靶点验证,且临床研究只需聚焦联合疗效是否优于单体,其研发成本大大低于原研药,以EXFORGE(复方苯磺酸氨氯地平+缬沙坦片)为例,其研发成本仅为0.6亿美元。下面将从靶标选择、合成策略、药理活性评价及临床研究四个角度讨论组合靶标药物开发面临的挑战及可能的解决方案。

3 组合靶标药物开发面临的挑战

3.1 组合靶标选择

如何理性选择靶标组合是组合靶标药物研发成败的关键,靶标组合需要综合考虑病理机制、靶标间的协同作用及副作用互补性。针对同一通路的上下游靶标(如针对肾素—血管紧张素—醛固酮系统的血管紧张素转化酶及血管紧张素受体)可增强疗效并延缓耐受。针对不同通路的互补靶标(如针对交感神经 β 受体与钙通道),可在协同起效的同时减少不良反应。此外,选择副作用谱互补的靶标进行干预,还可在增效的同时实现副作用的抵消,如利尿剂可能导致低血钾,联合血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂类药物可减少钾流失。

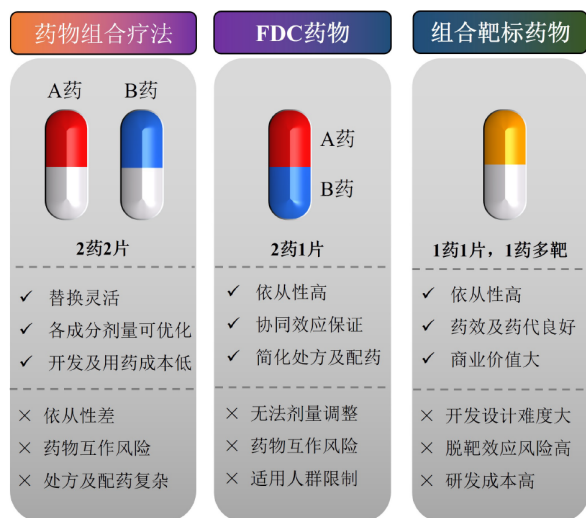


图1 多种药物组合法、单一固定剂量药物组合法及多靶点药物疗法的相关作用机制、优势及局限性示意图

Fig.1 Diagram of Multi-drug Combination Therapy, Single Fixed-dose Combination Therapy and Multi-target Drug Therapy, Showing Their Mechanisms of Action, Advantages and Limitations

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂—沙库巴曲缬沙坦是一个典型的基于高血压复杂病理机制设计的组合靶标药物,通过联合抑制脑啡肽酶和血管紧张素II受体,协同降低血压并减轻心脏重构^[26]。在动物实验中,口服沙库巴曲缬沙坦能够剂量依赖性提高血浆中心房钠尿肽(Atrial Natriuretic Peptide, ANP)水平,并降低肾素及血管紧张素II双转基因大鼠的血压^[27]。同时,沙库巴曲缬沙坦能够提高血浆中环磷酸鸟苷(cyclic Guanosine Monophosphate, cGMP)、肾素及血管紧张素II水平,进一步提示其在体作用靶标与预期药理作用相符^[27]。之后开展的一项针对健康受试者的随机、开放标签交叉试验进一步证实了口服沙库巴曲缬沙坦(400 毫克)耐受性良好且具有较高的生物利用度^[27]。随后的PARAMOUNT(2012, Phase II)及PARADIGM-HF(2014, Phase III)研究进一步证实与标准疗法依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦显著改善射血分数降低型心衰患者的心功能^[26,28]。

沙巴昔坦是由我国自主研发的另一类ARNI类小分子化学药物,其通过化学结构改造,实现单分子直接抑制脑啡肽酶和血管紧张素II受体,作为全球首个单分子ARNI,沙巴昔坦为组合靶标药物设计提供了新范式。研究显示沙巴昔坦生物利用度较高,且对心肌和肾脏组织的靶向性优于沙库巴曲,其血管性水肿风险更低^[29]。后续I期和II期临床研究进一步证明了沙巴昔坦的安全性和有效性^[30]。目前其治疗轻、中度原发性高血压适应症III期临床试验已经完成揭盲和统计分析,初步结果显示达到主要终点目标,且疗效优于阳性对照药奥美沙坦酯。目前,沙巴昔坦在糖尿病肾病及心衰中的临床研究也已同步展开,其成功上市有望为高血压/心衰/糖尿病肾病提供更优中国方案。

基于中国心血管疾病患者临床样本的大规模多组学研究日益完善,从不同维度挖掘了大批具有潜在开发价值的候选药物靶标。如研究发现,动脉粥样硬化患者血浆中长链神经酰胺(C16:0及C20:0神经酰胺)水平显著升高,通过与其受体CYSLTR2及P2RY6结合,诱导内皮炎症损伤并加速动脉粥样硬化。这一发现提出了独立于脂代谢的促动脉粥样硬化新机制,为改善动脉粥样硬化相关心血管残余风险提供了新的干预靶标^[31]。未来应进一步基于系统生物学及网络药理学研究策略,结合人工智能技术,充分利用多组学数据构建覆盖心血管疾病全病程的动态分子网络并识别关键节点或模块,精准解析靶标的作用机制及与其他靶标之间的网络关系,推动组合药靶的预测研究^[32]。

此外,靶标的成药性确证也十分关键,可基于CRISPR-Cas9基因功能筛选及表型分析等高通量功能研

究技术,结合干细胞诱导分化及类器官培养手段,深度挖掘与心血管病理过程密切相关的驱动分子^[33,34]。其次,靶标功能在不同类型实验动物(如小鼠、猪、猴)及人类中应一致,确保临床前数据能够反映临床治疗效果。通过上述策略的整合使用,有望发现精准针对我国人群心血管疾病的组合干预靶点,推动原始创新(图2)。

3.2 多靶点先导物的发现和优化

相较于联合给药,可同时调控多个靶标的单一药物在临床给药中更具优势,但其开发难度也陡然上升。目前组合靶标药物的开发策略主要有两种:对化合物库进行高通量筛选及基于结构的药物设计。

高通量筛选是一种发现先导化合物的有效策略,但命中率不高,当用于筛选多靶点化合物时其成功率更低。与随机的高通量筛选方法相比,针对某个靶点有活性的化合物库,进行针对其他靶标的二次筛选不失为一种有效策略。第二种普遍使用的组合靶标药物开发方法为基于结构的药物设计,根据已有药物的构效关系、药效团模型、蛋白晶体结构等进行合理设计。通常采用

骨架联合法,这种方法使用靶向不同靶点的两个分子作为起始化合物,对二者进行骨架整合。根据骨架整合程度的不同,可分为连接型药物、合并型药物以及融合型药物。连接型药物通常通过一个连接链将两个药物或关键药效团联合在一起,在体内该连接链可以是代谢稳定的或代谢不稳定释放出两个药物分别起效。该方法适用范围广,几乎所有的单靶点分子都可以通过这个方法连接成多靶点药物,但该类多靶点分子通常相对分子质量较大(大于500),导致溶解度、口服生物利用度等成药性质较差。骨架合并型药物通常不需要连接链,将两个分子直接通过稳定的化学键合并在一起。但这类方法需要分子间有适合反应的基团,且连接后不影响与原靶点的结合模式。药物化学家在设计组合靶标药物时则更偏向将药效团进行融合,以便产生相对分子质量更小、代谢性质更优的化合物^[35]。药效团融合合法最大的优势就是可以获得成药性质更优的多靶点药物,但缺点也十分明显,只适用于不同靶标的结合位点相似的情形,且设计较为困难,借用计算机辅助药物设计技术进

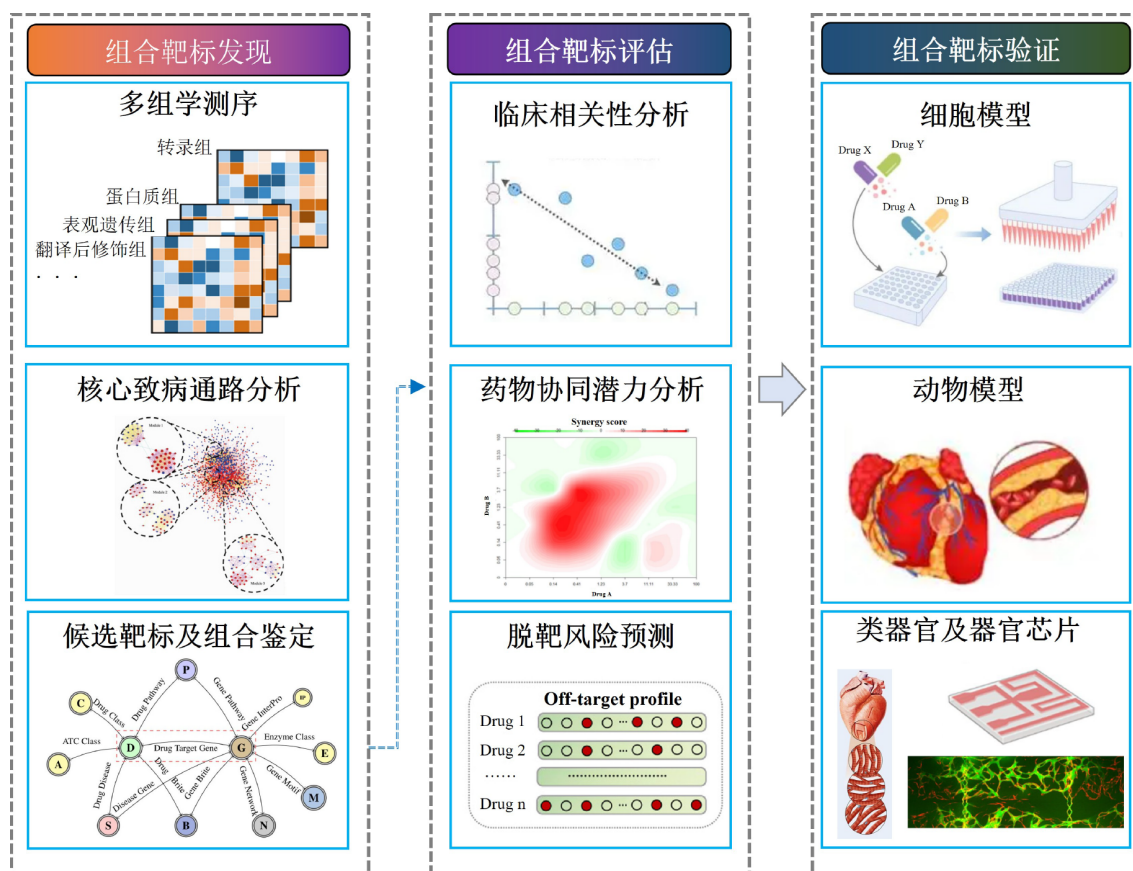


图2 基于系统生物学的靶标网络构建及验证。利用多组学联合分析、药物协同潜力分析及脱靶风险预测等技术,鉴定候选组合靶标并对其成药性进行综合评估,在细胞、动物及类器官水平系统验证其生物学功能

Fig.2 Systems Biology-based Construction and Validation of Target Networks. Through Integrated Multi-omics Analysis, Drug Synergy Potential Assessment, and Off-target Risk Prediction, Candidate Combination Targets are Identified and Comprehensively Evaluated for Their Druggability. Systematic Validation of Their Biological Functions is Conducted at the Cellular, Animal, and Organoid Levels

行合理设计,可大幅提高设计的效率。

基于结构的药物设计可根据需要联合的靶标进行合理药物设计,但该方法一般只能开发双靶点化合物,且在设计过程中需要准确把握药物的关键药效团,进行合并或融合时不能影响与靶点的原有结合模式。同时基于骨架联合法设计的分子往往相对分子质量偏大,代谢性质不佳,平衡好不同靶点之间的活性,同时优化各项成药性质,其难度比传统的单靶分子开发更大^[36]。基于人工智能和深度学习模型从头生成多靶点分子可能是解决该类问题的一个有效策略^[37]。2024年汪胜等^[38]发展了一类基于可变形骨架的化学信息学方法(Flexible Scaffold-based Cheminformatics Approach)来设计多靶点、多功效药物,为组合靶标药物的开发提供了新思路。

以基于人工智能靶点识别平台PandaOmics™的抗衰老组合靶标发现和药物设计为例,通过PandaOmics™对年龄相关(如冠心病、慢性肾病、肥胖、2型糖尿病等)和非年龄相关疾病关键靶标取交集,并基于临床试验和基础研究结果对共同靶标的成药性和安全性进行评估,生成潜在的双重抗衰老靶点清单^①。此外,PandaOmics™平台通过整合多组学数据和生物网络分析,成功发现了抗肺纤维化的新的组合靶标药物INS018_055,目前已进入临床II期研究,为基于人工智能和深度学习开发相应的心血管疾病组合靶标药物提供了新的研究范式^[39]。

3.3 组合靶标药物的临床前药效学评价

心血管疾病的动物模型在药物筛选与开发中具有不可替代的作用,广泛用于临床前药效、毒理和药代动力学评估。然而,常见的实验动物(如小鼠、大鼠)与人类在心血管解剖结构、基因表达模式、病理生理学过程、疾病表现及对治疗的反应性等方面存在显著差异,导致临床前试验结果与临床试验脱节。以心肌梗为例,解剖结构上,小鼠冠状动脉分支少,几乎无侧支循环储备,而人类冠状动脉分支丰富,且心梗后存在显著的侧支循环代偿。病理机制上,小鼠心梗模型主要通过手术结扎左前冠脉模拟急性缺血,但人类心梗主要是由动脉粥样硬化斑块破裂、血栓形成或冠脉痉挛引起^[40]。近期单细胞测序及空间转录组研究同样发现包括心肌梗死、心肌肥大及心衰在内的多种小鼠心脏损伤模型在细胞组成、细胞间通讯及关键致病机制上与临床患者存在显著差异^[41-44]。实际上,包括动脉粥样硬化、主动脉瘤/夹层及糖尿病血管病变等在内的多种动物模型均难以全面模拟人类心血管疾病的复杂性。此外,目前尚缺乏模拟临

床上常见的共病(如糖尿病+高血压+心衰)的动物模型,因此难以准确评估复杂微环境下药物的疗效及作用,这一缺陷在组合靶标药物研发中尤为突出。

未来需基于不同疾病的发病机制,个性化选择对应的动物疾病模型,以提高临床前研究在临床转化的成功率。如在啮齿类动物研究基础上,进一步在小型猪中诱导心肌缺血模型并验证靶标可用性。针对某些与基因突变相关的心血管疾病,可通过基因编辑技术创建携带人类突变基因的动物进行药物筛选。此外,可通过高脂饮食、高血压及高糖等多种刺激模拟更接近人类的共病模型,并基于组织形态学、分子生物学、单细胞测序和空间转录组等多种手段验证动物模型与临床病理过程的相似性^[40]。如最近中国医学科学院阜外医院王森教授团队^[40]报道了一种新型冠状动脉粥样硬化小鼠模型,该模型具有人冠心病典型特征和自发心梗,并揭示高血脂、高血压双重风险因素对于冠脉血管损伤的强烈协同效应。此外,还可利用人多能干细胞分化的心脏组织及血管类器官或器官芯片(如heart-on-a-chip)技术替代动物模型,进行组合靶标筛选及药物活性评价^[45-47]。

3.4 组合靶标药物临床安全性及有效性评价

心血管药物需长期服用,对安全性要求极高,其药物研发时间和经济成本显著高于其他类型疾病。除安全性外,心血管疾病药物临床试验对终点事件要求严格,通常需基于心血管疾病终点事件(硬终点)验证疗效,使用替代终点则有可能出现假阳性,甚至忽略药物潜在的副作用。比较经典的案例是CAST研究(Cardiac Arrhythmia Suppression Trial),用于评估抗心律失常药物(恩卡尼、氟卡尼或莫雷西嗪)对心肌梗死后室性心律失常患者的影响。尽管恩卡尼与氟卡尼可短期抑制室性心律失常,但显著增加心律失常相关死亡及非致死性心脏骤停风险,可见心血管疾病药物临床研究中使用替代终点可能会导致对药物疗效的误判并忽略潜在的致命风险^[48]。然而,收集到足够数量的心血管疾病终点事件往往需要大规模、长期(3~5年)的临床试验,进一步提高了心血管药物研发成本。

在组合靶标药物的临床试验设计中,还需特别关注给药方案设置、安全性检测及疗效评价等问题。如不同靶标的半数有效浓度(Median Effective Concentration, EC50)差异可能导致部分靶标不能达到治疗阈值,需基于靶标的药代动力学整合模型预测各靶标的组织暴露量,确定最佳血药浓度并动态调整剂量,确保针对不同靶标的干预策略同时有效^[49]。器官芯片(Organs-on-

① <https://doi.org/10.18632/aging.203960>.

chips)技术利用在微流控芯片内生长的工程化或天然微型组织,在体外精准模拟特定人体器官的关键生理功能,在预测组合靶标药物安全及有效剂量上具有独特优势^[50]。生物标志物指导的精准给药(Biomarker-guided Precision Dosing)在药物开发和临床试验决策中发挥着越来越重要的作用,广泛应用于患者分层筛选、个体化剂量优化、动态疗效监控、毒性风险预警等多个环节,通过量化疾病生物学特征,对组合靶标药物的作用及毒性进行实时动态检测,可显著提升药物开发的成功率^[51]。

3.5 监管挑战

在全球医药创新加速的背景下,主要监管机构(FDA/EMA/NMPA)在审评框架、时间线和证据标准上仍存在系统性差异,导致约30%的药物仅在单一市场获批。新药上市后监管挑战进一步加剧创新风险,如罕见不良反应监测滞后、监测系统依赖被动上报机制等。自2017年实施医保谈判以来,国家医保谈判创新药价格平均降幅60%左右^[52],在显著降低患者负担的同时,也对企业的价格策略和成本控制提出了更高要求。心血管疾病新药研发成本巨大,但其作为慢性病,患者对价格极为敏感,成本和定价矛盾导致研发资本在心血管领域的长期“缺位”,使得该领域药物的研发相对落后。亟需建立科学、规范、稳定、透明的监管体系及适当的创新药

医保支付体系,增加国家及地方财政对创新药支付的资金投入,并探索多层次融资渠道,为中国创新药研发的可持续发展提供制度和资金保障(图3)。

4 组合靶标药物研发的突破路径与方向

心血管疾病药物研发范式正面临深刻变革,未来需突破仅针对靶器官的局限性治疗思维,建立“心血管—代谢—神经—免疫”等多维网络调控理念。融合生物信息学、结构生物学、细胞功能学以及网络药理学等多学科技术手段,并结合基因编辑、器官芯片、数字孪生等新型技术平台,模拟复杂生物学过程及多器官交互作用,推动治疗策略从单一靶标干预向组合靶标调控转变。这种系统生物学研究理念与中医注重疾病治疗中的整体观、个体化辨证施治的理念相契合,在心血管疾病防治中具有独特的优势。

此外,建立基于中国人群特征的组合靶标评估体系对推动精准医疗背景下心血管药物的研发具有重要意义。该体系不仅应注重靶点作用机制的创新性与有效性验证,还需充分纳入中国人群特有的遗传背景、环境暴露及生活方式等影响因素,从而提升靶标筛选的针对性和临床转化成功率。具体而言,可依托国内已有的大型心血管疾病队列(如China-PAR项目)以及国家心血管

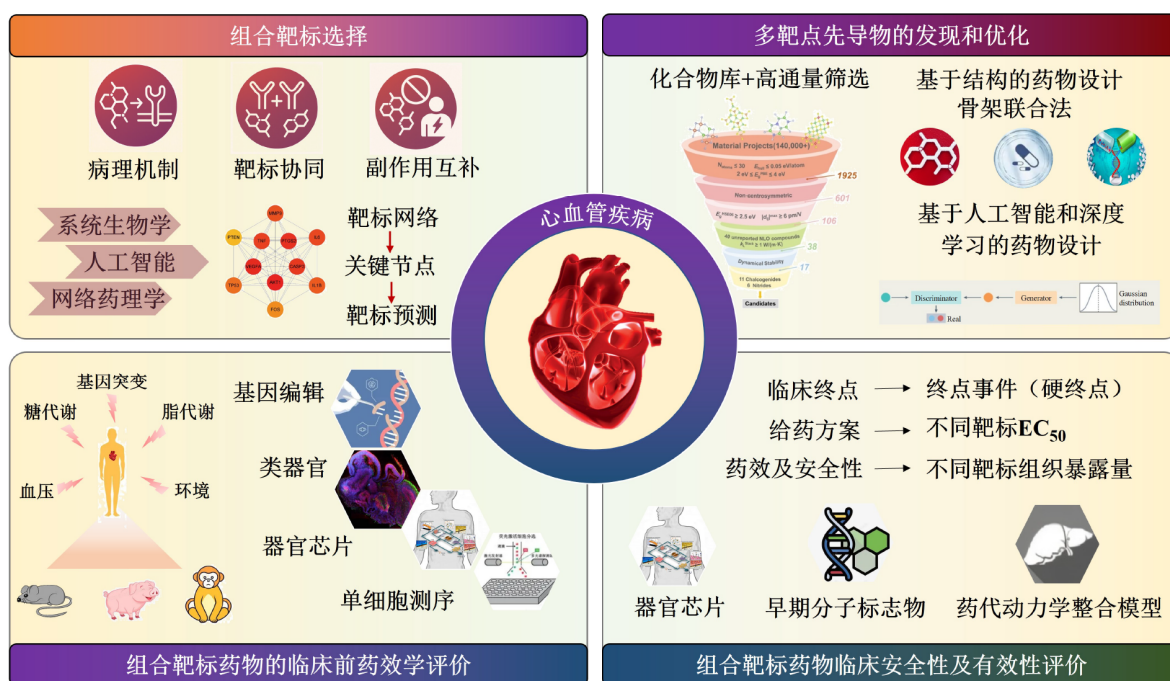


图3 组合靶标药物开发面临多重挑战。需整合系统生物学、人工智能与网络药理学策略,采用类器官、器官芯片及基因编辑等技术,开展从靶标发现、先导物优化到临床前及临床评价的过程,构建多学科融合的研发新范式

Fig.3 The Development of Multi-target Drugs Faces Multiple Challenges. It Requires Integrating Strategies from Systems Biology, Artificial Intelligence, and Network Pharmacology, and Employing Technologies such as Organoids, Organ-on-a-chip, and Gene Editing to Advance Processes from Target Discovery and Lead Optimization to Preclinical and Clinical Evaluation, Thereby Establishing a Novel Multidisciplinary Integrated Drug Development Paradigm

病中心建立的数据库资源,系统整合基因组学、表观遗传学、蛋白质组学和代谢组学等多维度数据,构建反映中国人群心血管疾病分子特征与表型演变的综合图谱。特别是在脂代谢紊乱、盐敏感性高血压、同型半胱氨酸代谢等已明确存在种族差异的关键病理机制方面,深入挖掘中国人特有的遗传变异和信号通路调控模式,从而提出更具人群适配性的靶标组合策略。通过这一体系的构建,不仅有望发现新颖治疗靶点,还可为已知靶点的重新定位和联合用药提供科学依据,最终推动符合中国心血管疾病谱特点的原创新药研发。

当前,心血管疾病的发病机制研究和药物研发正逐渐从传统的基于表型的分类方法转向更加精细的基于分子特征的分类体系。包括心肌病(如淀粉样变心肌病、肥厚型心肌病)、心力衰竭(如射血分数保留型心衰和射血分数降低型心衰)以及动脉粥样硬化(无论是否伴有系统性炎症)在内的心血管疾病,在病理改变、关键致病机制及治疗反应性方面均表现出显著的异质性。未来需依托基因编辑技术、器官芯片和人工智能等先进手段,构建以分子分型为导向的精准组合靶标筛选与评价体系。同时,应进一步强化基础研究、临床实际需求与药品监管政策之间的有效对接,推动建立跨学科、跨领域的协同创新研发模式,从而为心血管疾病组合靶标药物的开发提供新路径,最终实现更个体化、更高效的治疗策略。

参 考 文 献

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2023概要. 中国循环杂志,2024,39(7):625—660.
National Center for Cardiovascular Diseases, The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2023: An updated summary. Chinese Circulation Journal, 2024, 39(7): 625—660. (in Chinese)
- [2] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. New England Journal of Medicine, 2009, 360(4): 363—375.
- [3] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. New England Journal of Medicine, 2009, 360(4): 354—362.
- [4] Maaliki D, Jaffa AA, Nasser S, et al. Adrenoceptor desensitization: Current understanding of mechanisms. Pharmacological Reviews, 2024, 76(3): 358—387.
- [5] Braunschweig F, Linde C, Benson L, et al. New York Heart Association functional class, QRS duration, and survival in heart failure with reduced ejection fraction: Implications for cardiac resynchronization therapy. European Journal of Heart Failure, 2017, 19(3): 366—376.
- [6] Ritterhoff J, Tian R. Metabolic mechanisms in physiological and pathological cardiac hypertrophy: New paradigms and challenges. Nature Reviews Cardiology, 2023, 20(12): 812—829.
- [7] Packer M. SGLT2 inhibitors: Role in protective reprogramming of cardiac nutrient transport and metabolism. Nature Reviews Cardiology, 2023, 20(7): 443—462.
- [8] Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: Clinical implications. European Heart Journal, 2021, 42(48): 4947—4960.
- [9] Koyani CN, Plastira I, Sourij H, et al. Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation. Pharmacological Research, 2020, 158: 104870.
- [10] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. New England Journal of Medicine, 2019, 381(21): 1995—2008.
- [11] Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Results from the DAPA-HF trial. Circulation, 2020, 141(2): 90—99.
- [12] Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: Insights from DAPA-HF. Circulation, 2020, 141(2): 100—111.
- [13] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. New England Journal of Medicine, 2020, 383(15): 1413—1424.
- [14] Doehner W, Anker SD, Butler J, et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: The EMPEROR-reduced trial. European Heart Journal, 2022, 43(36): 3435—3446.
- [15] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload EMPEROR-reduced trial. Journal of the American College of Cardiology, 2021, 77(11): 1381—1392.
- [16] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-reduced trial. Circulation, 2021, 143(4): 326—336.
- [17] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine, 2022, 387(12): 1089—1098.
- [18] 张健, 张宇辉, 周蕾. 国家心力衰竭指南2023(精简版). 中国循环杂志, 2023, 38(12): 1207—1238.
Zhang J, Zhang YH, Zhou L. National heart failure guideline 2023 (simplified version). Chinese Circulation Journal, 2023, 38(12): 1207—1238. (in Chinese)
- [19] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: Executive summary a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. Journal of the American College of Cardiology, 2022, 79(17): 1757—1780.
- [20] Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine, 2024, 391(16): 1475—1485.
- [21] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy

- with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(12): 1119—1131.
- [22] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(25): 2387—2397.
- [23] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版). *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603—700. Revision Committee of the Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension, Hypertension Alliance (China), Hypertension Branch of the China International Exchange and Promotion Association for Medical and Health Care, et al. Chinese guidelines for the prevention and treatment of hypertension (2024 revised edition). *Chinese Journal of Hypertension*, 2024, 32(7): 603—700. (in Chinese)
- [24] Morphy R, Kay C, Rankovic Z. From magic bullets to designed multiple ligands. *Drug Discovery Today*, 2004, 9(15): 641—651.
- [25] Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009—2018. *The Journal of the American Medical Association*, 2020, 323(9): 844—853.
- [26] McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371(11): 993—1004.
- [27] Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 50(4): 401—414.
- [28] Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, 2012, 380(9851): 1387—1395.
- [29] Sun JC, Xu WJ, Hua HJ, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of S086, a novel angiotensin receptor neprilysin inhibitor. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 129: 110410.
- [30] Hu Y, Zhang H, Li XJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, single, and multiple dose-escalation Phase I clinical trial to investigate the safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of oral S086, a novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, in healthy Chinese volunteers. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2022, 31(9): 977—985.
- [31] Zhang ST, Lin H, Wang JL, et al. Sensing ceramides by CYSLTR2 and P2RY6 to aggravate atherosclerosis. *Nature*, 2025, 641(8062): 476—485.
- [32] Cheng FX, Kovács IA, Barabási AL. Network-based prediction of drug combinations. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 1197.
- [33] Wang SW, Gao C, Zheng YM, et al. Current applications and future perspective of CRISPR/Cas9 gene editing in cancer. *Molecular Cancer*, 2022, 21(1): 57.
- [34] Vandana JJ, Manrique C, Lacko LA, et al. Human pluripotent-stem-cell-derived organoids for drug discovery and evaluation. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(5): 571—591.
- [35] Maddeboina K, Yada B, Kumari S, et al. Recent advances in multi-target-directed ligands via in silico drug discovery. *Drug Discovery Today*, 2024, 29(3): 103904.
- [36] Li XQ, Li XW, Liu F, et al. Rational multitargeted drug design strategy from the perspective of a medicinal chemist. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 64(15): 10581—10605.
- [37] Munson BP, Chen M, Bogosian A, et al. De novo generation of multi-target compounds using deep generative chemistry. *Nature Communications*, 2024, 15: 3636.
- [38] Chen ZC, Yu J, Wang H, et al. Flexible scaffold-based cheminformatics approach for polypharmacological drug design. *Cell*, 2024, 187(9): 2194—2208.e22.
- [39] Xu ZJ, Ren F, Wang P, et al. A generative AI-discovered TNiK inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized phase 2a trial. *Nature Medicine*, 2025, 31(8): 2602—2610.
- [40] Chen H, Wan Q, Yang JF, et al. Novel mouse model of coronary atherosclerosis with myocardial infarction: Insights into human CAD. *Circulation Research*, 2025, 137(4): e106—e123.
- [41] Kuppe C, Ramirez Flores RO, Li ZJ, et al. Spatial multi-omic map of human myocardial infarction. *Nature*, 2022, 608(7924): 766—777.
- [42] Dick SA, Macklin JA, Nejat S, et al. Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction. *Nature Immunology*, 2018, 20(1): 29—39.
- [43] Ren ZN, Yu P, Li DD, et al. Single-cell reconstruction of progression trajectory reveals intervention principles in pathological cardiac hypertrophy. *Circulation*, 2020, 141(21): 1704—1719.
- [44] Wehrens M, de Leeuw AE, Wright-Clark M, et al. Single-cell transcriptomics provides insights into hypertrophic cardiomyopathy. *Cell Reports*, 2022, 39(6): 110809.
- [45] Mourad O, Yee R, Li MY, et al. Modeling heart diseases on a chip: Advantages and future opportunities. *Circulation Research*, 2023, 132(4): 483—497.
- [46] Jebran AF, Seidler T, Tiburcy M, et al. Engineered heart muscle allografts for heart repair in Primates and humans. *Nature*, 2025, 639(8054): 503—511.
- [47] Pan ZH, Yao QY, Kong WJ, et al. Generation of iPSC-derived human venous endothelial cells for the modeling of vascular malformations and drug discovery. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(2): 227—245.e9.
- [48] Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *The New England Journal of Medicine*, 1991, 324(12): 781—788.
- [49] Zhang B, Liu HY, Shi CL, et al. Safety and efficacy of multi-target TKI combined with nivolumab in check-point inhibitor-refractory patients with advanced NSCLC: A prospective, single-arm, two-stage study. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 715.
- [50] Low LA, Mummery C, Berridge BR, et al. Organs-on-chips: Into the next decade. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 20(5): 345—361.
- [51] Cummings JL, Teunissen CE, Fiske BK, et al. Biomarker-guided decision making in clinical drug development for neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2025, 24(8): 589—609.
- [52] Chen V, Shao WB. Balancing medical innovation and affordability in the new healthcare ecosystem in China: Review of pharmaceutical pricing and reimbursement policies. *Health Care Science*, 2023, 2(6): 381—391.

Current Status and Future Perspectives on Multi-target Drugs Development in Cardiovascular Diseases

Shanshan Luo¹ Liping Xie² Yong Ji^{1, 3*}

1. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China

2. School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China

3. State Key Laboratory of Frigid Zone Cardiovascular Diseases (SKLFZCD), Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Abstract The incidence and mortality of cardiovascular diseases (CVD) in China continue to rise, and the turning point has not yet arrived. The development of medicine has to some extent improved the prognosis of CVD patients. How to reduce the residual risk of cardiovascular diseases in the Chinese population and further reduce the terminal events, and improve the survival rate of cardiovascular diseases among Chinese people is the main problem currently faced by the research and development of cardiovascular disease drugs. The mechanism of cardiovascular diseases is complex, and there is often a lack of a single core target. The combination target drug intervention strategy achieves “increasing efficacy and reducing toxicity” and improving drug resistance by balancing the regulation of multiple targets, and has a good application prospect. This article reviews the principles for target selection, lead compound design and synthesis strategies, advances and challenges in preclinical effects evaluations, and clinical trial design for multi-target CVD drugs. Furthermore, it explores the application of emerging technologies such as systems biology, artificial intelligence and deep learning, organoids, and organ-on-a-chip in the discovery of combination targets, drug molecule design, and the evaluation of pharmacodynamics and drug metabolism. The aim is to offer new insights and references for the development of multi-target drugs for cardiovascular diseases in China.

Keywords cardiovascular diseases; multi-target drugs; organoids and organ-on-a-chip; preclinical pharmacodynamic evaluation; clinical trials; systems biology strategy

季 勇 哈尔滨医科大学校长,教授。主要从事心血管病理生理和药理学研究。国家自然科学基金创新研究群体项目负责人,科技部重点研发计划项目首席科学家。主持国家自然科学基金重大研究计划集成项目、重点支持项目、重点项目、重大项目、国际(地区)合作研究项目及国家卫生健康委员会四大慢病重大专项项目等。在*Circulation*、*European Heart Journal*、*Circulation Research*、*Journal of Clinical Investigation*等学术期刊上发表论文160余篇。获教育部自然科学奖一等奖等省部级奖项7项。授权中国发明专利23件,国外发明专利3件。

罗姗姗 南京医科大学教授。主要从事心血管重构相关疾病潜在靶标发现及药物治疗研究。主持国家自然科学基金青年科学基金项目(B类)等项目6项。在*Circulation*、*Journal of Clinical Investigation*、*Nature Communications*等学术期刊发表多项研究成果。授权中国发明专利5件。

(责任编辑 贾祖冰 张强)

* Corresponding Author, Email: yongji@njmu.edu.cn