• 专题：双清论坛“组合靶标与原创药物” •
DOI: 10.3724/BNSFC-2026-0002

创新药物研发新范式：靶标组与原创组合药物*

杨 华[1] 曾 昊[1] 杨志敏[2] 蒋建东[3] 李 佳[4]
王广基[1] 王 洪[1] 李 萍[1**] 郝海平[1**]

1. 中国药科大学 多靶标天然药物全国重点实验室，南京 211198
2. 国家药品监督管理局 药品审评中心，北京 100076
3. 中国医学科学院 医药生物技术研究所，北京 100050
4. 中国科学院 上海药物研究所，上海 201203

[**摘 要**] 慢性复杂性疾病以多基因、多通路紊乱为特征，已成为全球健康与创新药物研发领域面临的重大挑战。经典的“单基因—单靶标—单个药物”研发模式遭遇瓶颈，具体表现为研发效率下降、新靶标发现趋缓、临床转化成功率低等突出问题。与此同时，以鸡尾酒疗法、固定剂量复方制剂为代表的组合用药策略取得显著临床成效，加之系统生物学对复杂疾病网络的深入理解，共同表明了多靶标协同干预的必要性与潜在优势。针对临床治疗需求与创新药物研发的发展趋势，笔者系统阐述了“靶标组与组合药物”研发新范式，重点探讨了靶标组与组合药物的范畴及特征、组合药物研发的临床需求、靶标组发现与组合药物研发的主要路径以及相关难点与挑战，旨在为突破复杂疾病治疗瓶颈、构建原创药物研发新体系提供理论依据与路径参考。

[**关键词**] 组合靶标；组合药物；代谢仿生；疾病网络；人工智能

心脑血管疾病、癌症以及代谢性疾病等重大慢病具有发病隐匿、病程漫长、病因复杂等特点，已成为现代医学面临的重大挑战[1,2]。其病理机制常涉及多基因、多因素、多环节的紊乱失调，表现为跨尺度的生物网络紊乱。经典的“单基因、单靶标—单药物”研发范式在临床中逐渐暴露出局限性，如疗效有限、易产生耐药及代偿通路激活等问题[3-5]。因此，从疾病失衡网络的系统重塑与创新药物的发展趋势来看，慢性疾病的防治策略正向多节点、多药物的干预模式转变。事实上，抗HIV鸡尾酒疗法（联合抗逆转录病毒治疗，combination Antiretroviral Therapy，cART）[6]、固定剂量复方制剂及临床联合用药已在多类疾病中显示出明确优势。例如，索磷布韦/维帕他韦复方制剂显著提高了丙型肝炎的治愈率[7]；新近获批的抗精神分裂症药物Cobenfy通过激动中枢毒蕈碱受体并限制外周胆碱能效应，在维持疗效的同时降低不良反应[8]；而在高血压治疗中，基于不同作用机制的药物联合及其固定剂量复方制剂已被广泛采用，并已成为指南推荐的初始或强化治疗策略[9]。

目前，联合疗法大多仍基于已上市药物的经验性联用。针对慢性复杂性疾病多因素、多节点的发病机理，如何发现并确证可被药物干预的有效组合靶标，进而研发真正契合临床需求的组合药物，全球范围内尚未形成成熟的科学范式。面对慢病靶标确证的多维复杂性，亟需以靶标的时空表达特征与互作信号网络为切入点，解析组合靶标在疾病发生发展中的变化规律、关键作用与精细调控机制，进而确立组合药靶与组合药物的判定要素及标准。在此基础上，突破国际经典的单成分—单靶标药物设计模式，构建靶标精细调控导向的组合药物设

收稿日期：2026-01-03；修回日期：2026-04-24
* 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：liping2004@126.com；haipinghao@cpu.edu.cn
本文受到国家自然科学基金项目（82321005）的资助。

引用格式： 杨华，曾昊，杨志敏，等. 创新药物研发新范式：靶标组与原创组合药物. 中国科学基金，2026，40(2)：200-206.
Yang H，Zeng H，Yang ZM，et al. Emerging paradigms for innovative drug discovery：Targetome and original combination drugs. Bulletin of National Natural Science Foundation of China，2026，40(2)：200-206.(in Chinese)

计新理论、新技术与新范式，为突破复杂疾病治疗瓶颈、构建原创药物研发新体系提供依据与参考。

1　靶标组与组合药物的范畴及特征

药物靶标组（Drug Targetome），亦称组合靶标，是指针对特定疾病、特定人群及疾病阶段，决定疾病进展与转归的关键靶标组合。靶标组构成了恢复疾病网络稳态的最小功能单元，其干预效应既包括多个靶标作用的累积贡献，又表现为靶标间相互作用引发的系统性协同效应。靶标组成员之间具备协同增效、减毒或共同恢复网络稳态的时空组合特征。其范畴既包括不同靶标间的功能互补、冗余备份、反馈调控等多节点、多环节分子事件组合，也涵盖同一靶标的多维度调控，如基因转录、蛋白表达、构象变化与翻译后修饰的同步调节，以及跨器官信号通路的协同干预等。与当前常见“多靶点”研究相比，靶标组不仅是多个靶标的组合，亦强调其时空调控效应。

组合药物（Combination Drugs）是指针对特定疾病，通过调控组合靶标而产生协同增效、降低毒副作用等效应的药物组合。组合药物的研发需围绕最优成分组合、最优靶标组合及成分—靶标结合的时空调控等关键问题开展，其设计依据对靶标组的调控，具体成药形式可以是两个及以上不同化学实体的组合，也可以是单一药物分子，并应具有以下特征：组成与配比明确，实现协同增效并降低毒副作用；作用机制明确，靶标组与生物学基础明确；体内过程明确，可以特定制剂形式实现药物精准递送。

从目前组合药物的研究现状及组成来看，可大致分为以下四类，即天然优效成分组合、已上市药物的再利用组合、已上市药物与新活性成分的创新组合以及原创多靶标组合药物。其中，天然优效成分组合来源于中药或天然药物有效部位的组合药物，多为一类化学结构相近成分，如银杏二萜内酯葡胺注射液[10]；已上市药物的再利用组合是基于临床经验或联合用药方案优化形成的组合药物，如复方降糖药物Janumet（西他列汀/二甲双胍缓释片）[11]、降压复方制剂倍博特（缬沙坦/氨氯地平）[12]等；已上市药物与新活性成分的创新组合针对现有治疗在疗效、安全性或耐药等方面的局限，在已上市药物基础上引入新的活性成分，通过机制互补或药代优化形成新型组合药物；原创多靶标组合药物是基于重大慢病关键病理网络挖掘和确证协同靶标组，并据此设计形成的创新组合药物，其特点在于作用机制明确、靶标协同互补，能够实现对疾病网络的精准干预和系统调控。

2　靶标组联合干预与组合药物研发的临床需求

开展组合药物研发，首先需要明确其临床需求与临床价值。为系统识别组合药物研发的重点疾病领域与干预特征，则有必要建立相应的疾病谱。固定剂量复方制剂作为组合药物的典型代表，具有适应症明确、给药方案固定、疗效与安全性评价标准相对清晰等特点，已在多类疾病治疗中展现出临床优势。因此，通过分析其适应症分布、治疗获益特点及临床应用演进，可为组合药物疾病谱特征的建立提供重要参考。

据不完全统计，2008—2025年美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）共批准固定剂量复方制剂353项，其中近5年获批94项。其适应症覆盖30余个疾病领域，包括心血管、代谢等重大慢性复杂疾病以及眼科、皮肤科、胃肠、泌尿、生殖健康、麻醉镇痛等多个细分方向（图1）。此外，近年来适应症也逐步拓展至囊性纤维化相关特定基因突变、4型慢性丙型肝炎等专病和精准治疗领域。从疾病领域分布来看，超过七成（72%）的组合药物主要用于病程较长、发病机制复杂、单

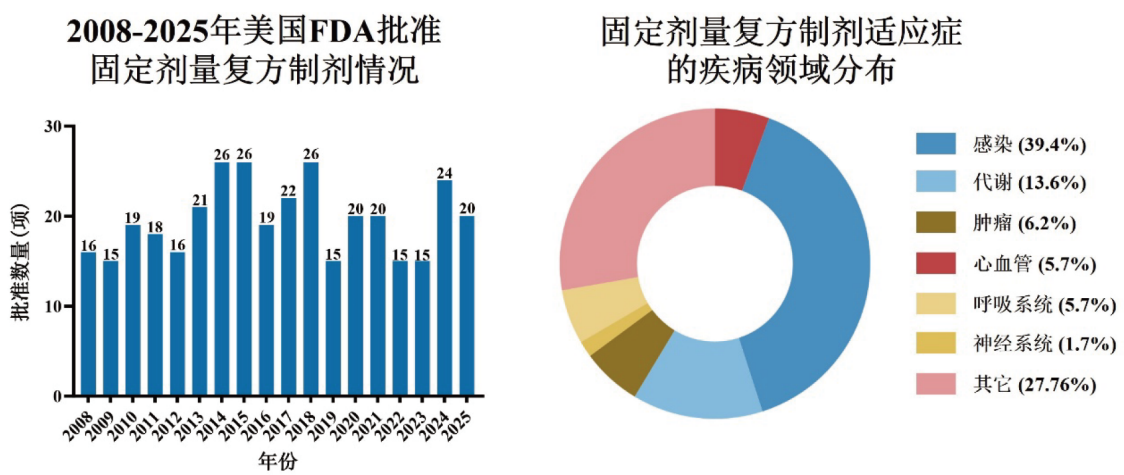


图1　2008—2025年美国FDA批准固定剂量复方制剂的数量及适应症分类

Fig.1　Number and Indication Classification of Fixed-dose Combination Formulations Approved by the US FDA from 2008 to 2025

药治疗难以长期维持疗效,或易出现耐药、复发及依从性不足等领域。其中,感染性疾病是组合药物应用较为成熟的方向之一,典型如艾滋病、乙型和丙型肝炎等,这类疾病往往需要通过多机制联用抑制病原复制、延缓耐药发生并提升长期治疗效果。代谢性疾病如糖尿病、肥胖症等,也较多依赖固定剂量复方制剂,以兼顾降糖、减重、心血管获益及长期管理需求。在心血管疾病方面,如高血压、心力衰竭等慢病管理场景中,组合药物有助于通过多靶点协同干预提高疗效,并弥补单一机制治疗的局限。肿瘤领域则更多体现为联合不同作用机制以提高治疗应答、延缓耐药并改善预后,如多发性骨髓瘤、乳腺癌等。

上述复杂疾病对组合药物的突出需求,根本上源于其病因、病理过程和系统调控层面的高度复杂性。这种复杂性不仅使单一药物难以持续维持疗效,也使耐药、复发、多重治疗目标并存及长期管理困难等临床问题更加突出,主要可体现在以下几个方面:(1)多因致病。慢性复杂性疾病发生发展由遗传背景、环境因素、微生态等多重因素共同驱动[13-15]。例如,肿瘤组织内不仅存在高度异质的肿瘤细胞亚群,还聚集了免疫细胞、成纤维细胞等多种间质细胞,共同形成复杂的肿瘤微环境,部分免疫细胞在特定病理条件下可能由抗肿瘤作用转化为促癌类型,通过分泌细胞因子或代谢物支持肿瘤生长和转移[16]。(2)替代补偿及信号冗余机制。慢性复杂性疾病的病理过程中呈现出显著的动态反馈、代偿激活、跨器官通讯等复杂的系统适应行为,例如在谷氨酰胺缺乏条件下肿瘤细胞可通过激活代偿性谷氨酰胺从头合成以维持其生长[17],又如肠道拟杆菌可表达人类二肽基肽酶4(Dipeptidyl Peptidase 4,DPP4)的同工酶参与降解GLP-1,可能影响部分糖尿病患者对该类药物的治疗响应[18]。(3)多病共存与跨器官通讯。例如以动脉粥样硬化为代表的泛血管疾病可同时累及冠状动脉、脑血管及外周动脉,其核心机制涉及内皮功能障碍、脂质沉积和慢性炎症,循环炎症因子升高可共同推动多血管床病变进展[19-21]。心肾代谢综合征则体现出心脏、肾脏与代谢系统之间的紧密互作,肥胖和胰岛素抵抗、慢性肾脏病及心功能下降相互影响,形成心肾代谢共损的恶性循环[22,23]。(4)正负反馈调节失衡。例如在高脂饮食等代谢压力下,肠道菌群失调可释放脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)入血,诱发肝脏炎症与纤维化,推动代谢功能障碍相关脂肪性肝炎进展[24,25];LPS还可能通过破坏血脑屏障,参与中枢神经系统疾病的形成与发展[26]。反之,菌群代谢产生的短链脂肪酸(如丁酸盐等)具有抗炎与肠道屏障保护作用,可促进调节性T细胞分化、增加肠道黏液分泌,抑制肠道炎症[27,28]。因此,复杂疾病在多因驱动、信号冗余、跨器官互作及反馈失衡等层面的本质特征,决定了单一药物干预的局限性,从而催生了组合药物研发的临床基础与现实驱动力。

3 靶标组发现与组合药物研发的主要路径

3.1 临床队列导向的靶标组发现与组合药物研发

针对慢性复杂性疾病中病程迁延、患者异质性强、共病负担重且治疗响应差异显著的疾病类型,依托具有明确分层和长期随访信息的临床队列及其配套临床样本,结合转录组、蛋白质组、代谢组及单细胞组学等多维信息,围绕疾病发生发展、临床转归和治疗反应过程中的关键生物学变化,系统解析不同患者亚群、不同病程阶段及不同结局状态下的关键病理过程、蛋白互作网络及其动态调控特征,识别与疾病演变密切相关、具有协同干预潜力的关键作用节点组合;在此基础上,结合系统生物学、疾病网络分析及人工智能辅助建模等方法,进一步分析候选节点之间的功能联系、作用层级及协同干预意义,筛选兼具临床相关性、生物学合理性和干预可行性的候选靶标组,并从网络医学视角理解其在疾病发生发展中的作用关系[29-31];进而围绕其可药性、协同机制和适用场景开展组合药物设计与优化,并结合目标人群分层、治疗路径及临床研究设计等因素,明确组合干预的关键应用场景[32],推动其向可重复、可推广的组合治疗方案转化,从而形成由临床队列与临床样本解析、靶标组发现到组合药物研发的研究路径。

3.2 代谢仿生导向的靶标组发现与组合药物研发

代谢紊乱与失衡是重大慢病的共性病理特征。内源代谢性小分子不仅是能量底物或生物合成原料,更可作为关键信号分子,通过调控基因、蛋白表达与功能等多种机制发挥作用。因此,深入解析其精细调控机制及信号传递网络,可为理解机体内稳态机制以及慢病防治提供新视角。针对慢病中代谢稳态失衡、跨器官代谢通讯紊乱及内源节律受损等关键问题,围绕代谢分子、受体、转运体、代谢酶及下游效应分子之间的信号级联,系统分析其在不同组织、细胞类型和病程阶段中的动态变化,重点识别那些在疾病发生发展过程中共同异常并对整体代谢状态具有持续影响的关键作用环节[33]。在此基础上,结合高时空分辨率代谢监测、结构生物学、系统生物学、成像技术及PK/PD建模等方法,进一步解析代表性内源代谢信号在生成、转运、识别、放大和清除过程中的时序变化、组织分布、跨器官传递方向及反馈效应,判断哪些节点组合更符合机体原有代谢调节规律,并在不同代谢背景、器官环境和疾病阶段下具有较稳定的协同作用。进而根据靶标组开展组合药物的从头设计,或

以内源代谢信号分子骨架为模板开展组合药物优化，并结合靶标组在作用强度、时间分布和组织选择性上的特点，优化组合药物剂量配比、给药节律和递送方式，使组合干预尽可能贴近内源代谢调节方式[34]。

3.3　源于天然的靶标组发现与组合药物研发

中药与天然药物是组合药物的天然模板，蕴藏着丰富的“多靶标药物信息”。研究的核心在于从复杂的天然体系中识别具有显著协同作用的关键成分组合，并进一步解析其相应的协同靶标组[35]。一方面，以临床疗效较确切的经典名方、院内制剂及代表性天然药物为对象，可综合运用化学表征、药效评价、成分拆分与重组、谱效关系分析等方法，快速识别能够基本代表原方整体药效的等效成分群[36]，并可进一步优化得到优效成分群，进一步推动组合药物的开发。另一方面，可面向天然产物库或组分库，围绕疾病相关表型逆转和关键病理过程调节，结合表型筛选、靶标筛选与多维药效评价，对不同天然成分或组分进行系统筛选与组合优化，遴选具有优效特征的天然协同组合，为新的组合药物发现提供来源。此外，对于已确定的天然协同成分组合，进一步解析其直接作用靶标、上下游调控通路及相关病理过程，识别介导协同效应的关键节点组合，形成最优协同靶标组，并据此开展组合药物设计。

3.4　人工智能驱动的靶标组发现与组合药物研发

针对组合药物研发中所面临的多维异构数据整合困难、候选靶标组合关系复杂以及疗效、安全性和成药性协同优化难度大等挑战，多模态大数据融合与人工智能的应用提供了重要解决途径。具体而言，可将多组学信息、临床表型、真实世界证据、高通量筛选结果、药物作用信息及文献知识等多维异构数据纳入统一分析框架，围绕疾病状态、病程进展和治疗响应构建候选节点组合，识别其中与慢性复杂性疾病关键病理过程相关且可药性强的候选靶标组合。结合网络建模、知识图谱、图神经网络、深度学习、因果推断和虚拟扰动分析等方法[37]，解析靶标组不同节点之间的功能联系、作用方向和干预潜力[38,39]，从大量候选组合中筛选出值得进一步验证的候选靶标组。随后依托细胞、类器官、器官芯片模式多维表型筛选[40]，对候选靶标组进行功能验证，并结合化学信息学、高通量虚拟筛选、ADMET（Absorption，Distribution，Metabolism，Excretion，and Toxicity）预测等相关算法和技术，对组合药物的协同作用、安全性和成药性进行系统优化（图2）。

4　组合药物研发的难点及挑战

组合药物通过多维度协同调控，为复杂疾病治疗提供了新的干预路径，其协同效应主要体现在以下方面：（1）多环节协同干预。协同干预不同致病环节，显著提升治疗应答。如沙库巴曲/缬沙坦在心力衰竭治疗中同步调节肾素—血管紧张素系统和利钠肽系统，协同治疗心衰[41]；德谷胰岛素/利拉鲁肽则通过基础胰岛素补充与肠促胰素调节实现协同降糖[42]；曲妥珠单抗与帕妥珠单抗联用，通过联合阻断人表皮生长因子受体2（Human Epidermal Growth Factor Receptor 2，HER2）以及抑制其二聚化实现对HER2信号通路的双重抑制[43]。（2）克服耐药与增强免疫应答。即通过协同致死、抑制冗余补偿通路或双重免疫调节提高持续治疗应答。如聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（Poly ADP-Ribose Polymerase，PARP）抑制剂联合铂类药物增强肿瘤细胞DNA损伤效应；纳武利尤单抗/瑞拉利尤单抗则通过同步阻断程序性死亡受体1（Programmed Cell Death Protein 1，PD-1）和淋巴细胞活化基因3（Lymphocyte-Activation Gene 3，LAG-3）介导的免疫检查点抑制信号，恢复T细胞功能并增强抗

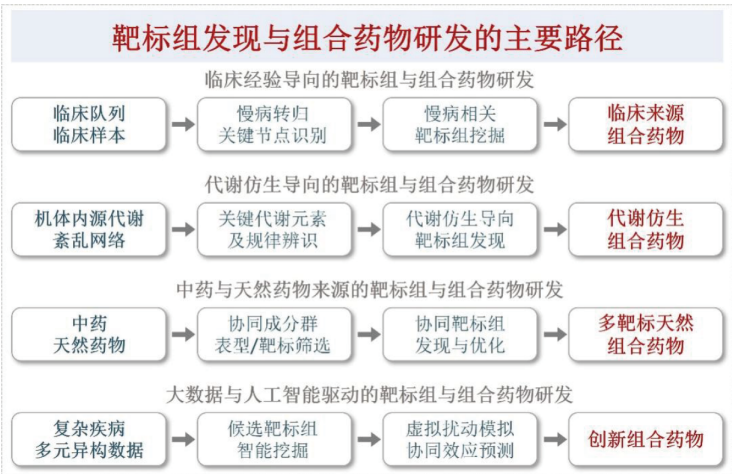


图2　靶标组发现与组合药物研发的主要路径

Fig.2　The Main Pathway for Targetome Discovery and Combination Drug Development

肿瘤活性[44,45]。(3)调控药物代谢与延长疗效。即借助代谢调节成分提高主效成分暴露水平并延长作用时间。如Lonsurf中替匹嘧啶抑制曲氟尿苷降解[46],奈玛特韦/利托那韦中利托那韦通过抑制细胞色素P450 3A4酶(Cytochrome P450 3A4,CYP3A4)这一关键药物代谢酶延缓奈玛特韦代谢[47]。(4)降低毒副作用与提高安全性。即通过药理互补和组织选择性优化改善整体获益—风险比。如左旋多巴/卡比多巴联用提高中枢利用度并减轻外周副作用[48],阿片类药物与环氧化酶(Cyclooxygenase,COX)抑制剂联合有助于减少阿片用量及相关风险[49]。综上,由于组合药物协同作用模式多样,也导致从海量信息中筛选并确定适宜的靶标组并开发组合药物面临巨大挑战。破解这一难题的关键在于建立靶标组与组合药物的评价要素及标准,从而为靶标导向的组合药物研发提供技术参考,并形成系统的开发方案。

靶标组评价是组合药物研发的基础环节,核心在于围绕疾病生物学基础、靶标可药性及靶标间协同关系,建立系统化的筛选和判断标准。具体而言,首先需要考察单个靶标的疾病相关性、表达特异性、调控选择性、蛋白成药性、内源性标志物、安全性和创新性等要素,以明确其作为组合单元的基本价值。其次,应分析靶标组在疾病分子网络中的关系,重点关注不同靶标是否覆盖关键病理节点、是否具有机制互补性、是否能够增强对疾病进程的干预深度,以及是否有助于提升整体可药性;在此基础上,可借鉴中医药理论“君臣佐使”配伍理念,在靶标组中建立“君靶、臣靶、佐使靶”体系,将组合靶标分为“君靶+君靶”“君靶+臣靶”“臣靶+臣靶”等类型进行分类评价。其中“君靶+君靶”强调对于疾病关键病理轴的加和或协同干预,“君靶+臣靶”突出辅助靶标对主效靶标的增强、减毒或优化作用,“臣靶+臣靶”则更适合从网络协同和整体可药性提升的角度进行分析。同时,还可整合转录组学、蛋白组学、单细胞组学和代谢组学等多组学数据,并结合人工智能和疾病网络模型,对靶标贡献度及组合后的协同潜力进行综合判断。

在组合靶标明确之后,组合药物评价要素和标准则需侧重组合逻辑、证据支撑和应用价值展开。首先,应围绕组合合理性进行评价,重点考察目标疾病是否存在明确的联合干预需求、各组成成分之间是否具有清晰的机制互补关系,以及是否具备相应的临床实践基础。其次,应根据成分来源和临床优势定位建立分类评价框架,如将组合药物区分为由已知活性成分构成的组合药物和含未知活性成分的组合药物,并围绕增强疗效、提高安全性、改善依从性等不同目标,明确评价重点。同时,还可从整体获益—风险角度综合考察疗效提升、安全性改善、治疗窗优化及长期管理价值,并结合真实世界数据分析其人群适用性和风险获益特征。进一步还可通过多维终点与内稳态组学比较,开展组合药物相对于现有治疗的优效性评估。最后,还需结合剂量配比、给药方案、制剂稳定性、患者依从性及监管路径等因素,综合判断其开发前景和转化可行性。

5 总结与展望

面向慢性复杂性疾病多因素驱动与网络失衡的本质特征,药物研发正由单靶标干预向多靶标系统调控加速演进。本文初步探讨了靶标组与组合药物这一关键方向,未来应更加注重以临床价值为导向,在多模态数据融合、跨尺度机制解析及标准化评价体系等关键环节实现突破,并结合我国在中药、天然药物资源等方面的特色优势,逐步建立干湿结合、基础研究与临床应用贯通的原创药物研发新体系,为我国生物医药原始创新能力的提升提供新动能。

参 考 文 献

[1] Chang AY,Bolongaita S,Cao BC,et al. Epidemiological and demographic trends and projections in global health from 1970 to 2050:A descriptive analysis from the third Lancet Commission on Investing in Health,Global Health 2050. The Lancet,2025,406(10506):940—949.

[2] Lv J,Zhang ZF. Progress and challenges in NCD prevention and control in China. The BMJ,2024:q2098.

[3] Collaborators AR. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019:A systematic analysis. The Lancet,2022,399(10325):629—655.

[4] Scott EC,Baines AC,Gong YT,et al. Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. Nature Reviews Drug Discovery,2023,22(8):625—640.

[5] Trajanoska K,Bhérer C,Taliun D,et al. From target discovery to clinical drug development with human genetics. Nature,2023,620(7975):737—745.

[6] Collaboration ATC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries:A collaborative analysis of 14 cohort studies. The Lancet,2008,372(9635):293—299.

[7] Stamm LM,Brainard DM,McHutchison JG. Sofosbuvir/velpatasvir for patients with chronic genotype 3 HCV infection with compensated cirrhosis:Response to EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C_{2018}. Journal of Hepatology,2019,70(3):561—562.

[8] Brannan SK,Sawchak S,Miller AC,et al. Muscarinic cholinergic receptor agonist and peripheral antagonist for schizophrenia. New England Journal of Medicine,2021,384(8):717—726.

[9] Mancia G,Kreutz R,Brunström M,et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension:Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of Hypertension,2023,41(12):1874—2071.

[10] Zhang Q,Wang AX,Xu Q,et al. Efficacy and safety of *Ginkgo* Diterpene lactone meglumine in acute ischemic stroke:A randomized clinical trial. JAMA Network Open,2023,6(8):e2328828.

[11] Wainstein J,Katz L,Engel SS,et al. Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes,Obesity and Metabolism,2012,14(5):409—418.

[12] Ahn Y,Kim Y,Chang K,et al. A multicenter,randomized,and double-blind phase IV clinical trial to compare the efficacy and safety of fixed-dose combinations of amlodipine orotate/valsartan 5/160 mg versus valsartan/hydrochlorothiazide 160/12.5 mg in patients with essential hypertension uncontrolled by valsartan 160 mg monotherapy. Medicine,2018,97(37):e12329.

[13] Megyesfalvi Z,Gay CM,Popper H,et al. Clinical insights into small cell lung cancer:Tumor heterogeneity,diagnosis,therapy,and future directions. CA:A Cancer Journal for Clinicians,2023,73(6):620—652.

[14] Chhabra Y,Weeraratna AT. Fibroblasts in cancer:Unity in heterogeneity. Cell,2023,186(8):1580—1609.

[15] Wilson DM,Cookson MR,Van Den Bosch L,et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases. Cell,2023,186(4):693—714.

[16] de Visser KE,Joyce JA. The evolving tumor microenvironment:From cancer initiation to metastatic outgrowth. Cancer Cell,2023,41(3):374—403.

[17] Linder SJ,Bernasocchi T,Martínez-Pastor B,et al. Inhibition of the proline metabolism rate-limiting enzyme P5CS allows proliferation of glutamine-restricted cancer cells. Nature Metabolism,2023,5(12):2131—2147.

[18] Wang K,Zhang ZW,Hang J,et al. Microbial-host-isozyme analyses reveal microbial DPP4 as a potential antidiabetic target. Science,2023,381(6657):eadd5787.

[19] De Meyer GRY,Zurek M,Puylaert P,et al. Programmed death of macrophages in atherosclerosis:Mechanisms and therapeutic targets. Nature Reviews Cardiology,2024,21(5):312—325.

[20] Adkar SS,Leeper NJ. Efferocytosis in atherosclerosis. Nature Reviews Cardiology,2024,21(11):762—779.

[21] Stroope C,Nettersheim FS,Coon B,et al. Dysregulated cellular metabolism in atherosclerosis:Mediators and therapeutic opportunities. Nature Metabolism,2024,6(4):617—638.

[22] Ndumele CE,Neeland IJ,Tuttle KR,et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome:A scientific statement from the American heart association. Circulation,2023,148(20):1636—1664.

[23] Sebastian SA,Padda I,Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome:A state-of-the-art review. Current Problems in Cardiology,2024,49(2):102344.

[24] Schoeler M,Caesar R. Dietary lipids,gut microbiota and lipid metabolism. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders,2019,20(4):461—472.

[25] Carpino G,Del Ben M,Pastori D,et al. Increased liver localization of lipopolysaccharides in human and experimental NAFLD. Hepatology,2020,72(2):470—485.

[26] Wei C,Jiang W,Wang RY,et al. Brain endothelial GSDMD activation mediates inflammatory BBB breakdown. Nature,2024,629(8013):893—900.

[27] Singh N,Gurav A,Sivaprakasam S,et al. Activation of Gpr109a,receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate,suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. Immunity,2014,40(1):128—139.

[28] Sun MM,Wu W,Liu ZJ,et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids,GPCR,and inflammatory bowel diseases. Journal of Gastroenterology,2017,52(1):1—8.

[29] Chan SY,Loscalzo J. The emerging paradigm of network medicine in the study of human disease. Circulation Research,2012,111(3):359—374.

[30] Pandey AK,Loscalzo J. Network medicine:An approach to complex kidney disease phenotypes. Nature Reviews Nephrology,2023,19(7):463—475.

[31] Barabási AL,Gulbahce N,Loscalzo J. Network medicine:A network-based approach to human disease. Nature Reviews Genetics,2011,12(1):56—68.

[32] Woodcock J,LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies,multiple diseases,or both. New England Journal of Medicine,2017,377(1):62—70.

[33] Zheng X,Cai XY,Hao HP. Emerging targetome and signalome landscape of gut microbial metabolites. Cell Metabolism,2022,34(1):35—58.

[34] 郑啸,郝海平. 代谢仿生导向的中西医融升路径. 中国科学基金,2024,38(3):440—445.
Zheng X,Hao HP. The path of Chinese and Western Medicine integration and development guided by metabolic bionics. Bulletin of National Natural Science Foundation of China,2024,38(3):440—445. (in Chinese)

[35] Gan X,Shu ZX,Wang XY,et al. Network medicine framework reveals generic herb-symptom effectiveness of traditional Chinese medicine. Science Advances,2023,9(43):eadh0215.

[36] Liu P,Yang H,Long F,et al. Bioactive equivalence of combinatorial components identified in screening of an herbal medicine. Pharmaceutical Research,2014,31(7):1788—1800.

[37] Gonzalez G,Lin X,Herath I,et al. Combinatorial prediction of therapeutic perturbations using causally inspired neural networks. Nature Biomedical Engineering,2025:1—18.

[38] Kamimoto K,Stringa B,Hoffmann CM,et al. Dissecting cell identity *via* network inference and in silico gene perturbation. Nature,2023,614(7949):742—751.

[39] Roohani Y,Huang KX,Leskovec J. Predicting transcriptional outcomes of novel multigene perturbations with GEARS. Nature Biotechnology,2024,42(6):927—935.

[40] Mao YN,Wang W,Yang JW,et al. Drug repurposing screening and mechanism analysis based on human colorectal cancer organoids. Protein & Cell,2024,15(4):285—304.

[41] McMurray JJV,Packer M,Desai AS,et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. The New England Journal of Medicine,2014,371(11):993—1004.

[42] Gough SCL,Bode B,Woo V,et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone:Results of a phase 3,open-label,randomised,26-week,treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. The Lancet Diabetes & Endocrinology,2014,2(11):885—893.

[43] Phillips GDL, Fields CT, Li GM, et al. Dual targeting of HER2-positive cancer with trastuzumab emtansine and pertuzumab: Critical role for neuregulin blockade in antitumor response to combination therapy. Clinical Cancer Research, 2014, 20(2): 456—468.
[44] Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. New England Journal of Medicine, 2022, 386(1): 24—34.
[45] Paik J. Nivolumab plus relatlimab: First approval. Drugs, 2022, 82(8): 925—931.
[46] Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology, 2018, 19(11): 1437—1448.
[47] Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of paxlovid in reducing severe coronavirus disease 2019 and mortality in high-risk patients. Clinical Infectious Diseases, 2023, 76(3): e342—e349.
[48] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review. JAMA, 2020, 323(6): 548.
[49] Maund E, McDaid C, Rice S, et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: A systematic review. British Journal of Anaesthesia, 2011, 106(3): 292—297.

Emerging Paradigms for Innovative Drug Discovery: Targetome and Original Combination Drugs

Hua Yang[1] Hao Zeng[1] Zhimin Yang[2] Jiandong Jiang[3] Jia Li[4]
Guangji Wang[1] Hong Wang[1] Ping Li[1*] Haiping Hao[1*]

1. *State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China*
2. *Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China*
3. *Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China*
4. *Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China*

Abstract Chronic complex diseases, characterized by perturbations in multiple genes and pathways, have become a major challenge for both global health and innovative drug discovery. The conventional "single gene-single target-single drug" paradigm is increasingly facing limitations, as reflected by declining research and development efficiency, a slowdown in novel target discovery, and low rates of clinical translation. In parallel, combination treatment strategies, exemplified by cocktail therapies and fixed-dose combination products, have shown significant clinical efficacy. Coupled with advances in systems biology that have deepened our understanding of disease networks, these developments underscore the necessity and potential advantages of multi-target synergistic intervention. In light of current clinical needs and emerging trends in drug innovation, this article systematically presents a new paradigm centered on targetome and combination drugs. It focuses on the scope and characteristics of targetome and combination drugs, the clinical demand for combination drug development, key approaches for targetome identification and combination drug development, as well as the associated difficulties and challenges. This work aims to provide a theoretical foundation and methodological guidance for overcoming the therapeutic bottlenecks of complex diseases and for establishing a new system for original drug innovation.

Keywords targetome; combination drugs; metabolic bionics; disease networks; artificial intelligence

李 萍 中国药科大学二级教授，多靶标天然药物全国重点实验室主任。主要从事中药活性成分群发现与作用机理研究，主持国家自然科学基金创新研究群体项目、重点项目等，获国家科技进步奖二等奖等荣誉。

郝海平 中国医学科学院学术咨询委员会学部委员，教育部长江学者特聘教授。长期从事原创药物靶标发现研究。主持国家自然科学基金青年科学基金项目(A类)。获国家科技进步奖二等奖、谈家桢生命科学创新奖等奖项。

杨 华 中国药科大学二级教授，中药学院院长、多靶标天然药物全国重点实验室常务副主任。主要从事数据驱动的中药药效物质与创新药物研发，主持国家自然科学基金项目、国家重点研发计划项目等，获中国青年科技奖、教育部科技进步奖一等奖等荣誉。

(责任编辑 贾祖冰 张 强)

* Corresponding Authors, Email: liping2004@126.com; haipinghao@cpu.edu.cn