

• 专题:双清论坛“组合靶标与原创药物” •

DOI: 10.3724/BNSFC-2025-0006

从单靶向到系统重构:代谢性疾病组合药物开发策略*

谢治富 李静雅**

中国科学院上海药物研究所,上海 201203

[摘要] 代谢性疾病呈现出多器官、多通路协同受损的复杂病理特征,单一指标或靶点的治疗方式难以高效遏制病程演进。以2型糖尿病为例,高血糖、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱和慢性炎症的并存,引发胰岛、肝脏、心脏、肾脏等关键器官的损伤。然而,现有治疗以控糖为主,缺乏对多器官并发病理的系统性干预,导致并发症发生率居高不下。在此背景下,代谢病治疗新研究模式正加速从单靶对症研究向系统协同研究转变。组合药物开发正是这一战略转型的核心路径,其通过多机制、多靶点、多通路的协同干预,实现病理的系统重构与治疗增效减毒的双重目标。本文将重点阐述组合策略研究在代谢紊乱相关脂肪性肝炎、2型糖尿病、心血管疾病等代谢性疾病治疗中的研究进展及发展方向,为全球代谢性疾病防控提供前瞻性思考。

[关键词] 代谢性疾病;组合药物;单药多靶;多药多靶

代谢性疾病(如2型糖尿病、代谢紊乱相关脂肪性肝炎等)具有高度复杂性,其病理机制往往涉及多器官、多系统和多信号通路的协同失调^[1](图1)。当前研究表明,这些疾病并非单一病因所致,而是由胰岛素抵抗、高血糖、高血脂、慢性炎症、氧化应激、肠道菌群失衡等多种异常状态共同驱动的动态网络过程^[2]。例如,在2型糖尿病的发病与进展中,胰岛 β 细胞功能衰退、脂肪组织炎症激活、肝脏胰岛素信号障碍、肌肉葡萄糖摄取减少以及血管内皮功能障碍等病理机制相互交织,不仅加剧代谢紊乱,还同步引发心、肝、肾等关键器官损伤,导致高发的并发症和致死率^[3]。

传统治疗策略通常围绕单一靶点进行干预,如以控糖为核心的降糖治疗或以降脂为主的调脂治疗。这种单点突破方式在短期内可见一定疗效,但难以遏制多器官病理改变的系统性演进。临床上,为有效控制多重代谢风险,往往需要多个药物联用,如联合使用降糖药、调脂药、降压药、抗炎药等。然而,这种多药叠加策略带来了新的挑战:老年代谢病患者中多达60%以上需服用5种以上药物。在长期治疗中,这不仅导致患者依从性降

低,还显著增加了药物间相互作用、毒性叠加和慢性损害的风险^[4,5]。这一问题体现了现有治疗模式及研究的局限性,即各病各治无法完全满足代谢性疾病系统和多维度控制的需求。

在此背景下,国际研究正加速转型,从单靶点药物开发迈向系统性、协同式治疗的新阶段^[6,7]。组合药物开发策略也应运而生,成为突破代谢性疾病治疗瓶颈的重要路径。组合药物不是两种或多种有效成分的简单混合,而是在对疾病机制深刻理解的基础上,实现对多个病理通路的同步调控,达到“1+1>2”的协同增效作用。此外,相较于多药联用方案,科学设计的组合药物还可显著降低给药方案的复杂度和毒副作用,大力提升疗效稳定性与患者依从性。

1 组合药物开发的概念与优势

组合药物开发是应对代谢性疾病复杂病理网络的关键策略之一^[7,8],主要包括两种基本形式:一是单药多靶点(unimolecular polypharmacology),即通过设计具有多重药理活性的单一分子,靶向多个病理环节;二是多

收稿日期:2025-06-20; 修回日期:2025-08-14

* 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:jyli@simm.ac.cn

本文受到国家自然科学基金项目(82425058,92457302)的资助。

引用格式: 谢治富,李静雅. 从单靶向到系统重构:代谢性疾病组合药物开发策略. 中国科学基金,2026,40(2):301-312.

Xie ZF, Li JY. From single-target to system remodeling: Combination therapeutic strategies for metabolic diseases. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2026, 40(2): 301-312. (in Chinese)

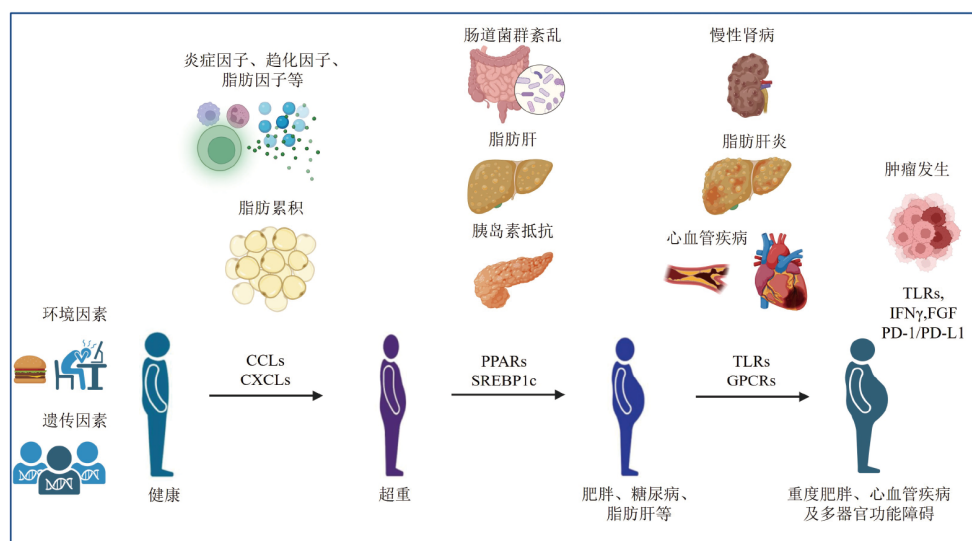


图1 代谢性疾病是多器官联合紊乱的复杂疾病

Fig.1 Metabolic Diseases are Complex Disorders Involving Multiple Organ Dysfunction

药多靶点(polypharmacy),即多种药物联合应用,通过互补机制在多个靶点同时发挥作用。两种路径虽有技术实现方式之别,但本质目标都是在系统层面重构病理通路,实现更强效、更安全、更便利的治疗效果,尤其适用于涉及多器官、多机制交互的代谢类疾病。

组合策略的主要优势体现在以下四个方面(图2): (1)协同增效。组合治疗可在多个病理路径上产生互补性作用,从而显著提高整体治疗效果。例如,在糖尿病治疗中联合使用降糖、降脂与抗炎药物,不仅可同时改善血糖和脂质代谢,还能保护心血管系统,减缓并发症进展。(2)减毒并增加耐受。多靶点干预可降低对单一药物高剂量依赖,从而减少剂量相关性毒副作用,并有

效遏制靶点逃逸引发的耐药问题。例如,在代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis, MASH)治疗研究中,法尼醇X受体(Farnesoid X Receptor, FXR)激动剂促进脂肪酸氧化,二酰甘油酰基转移酶2(Diacylglycerol Acyltransferase 2, DGAT2)抑制剂减少甘油三酯组装,从而抵消乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl CoA Carboxylase, ACC)抑制剂对甘油三酯的升高作用;而ACC抑制剂减少FXR激动剂的剂量,使得瘙痒等副作用减轻。相比多药叠加,结构合理的多靶点单药往往具有更优的毒性谱和药代动力学特性,也更容易实现用药依从性的提升。(3)并发症协同防治。代谢性疾病常伴随多系统并发症,单一靶点治疗难

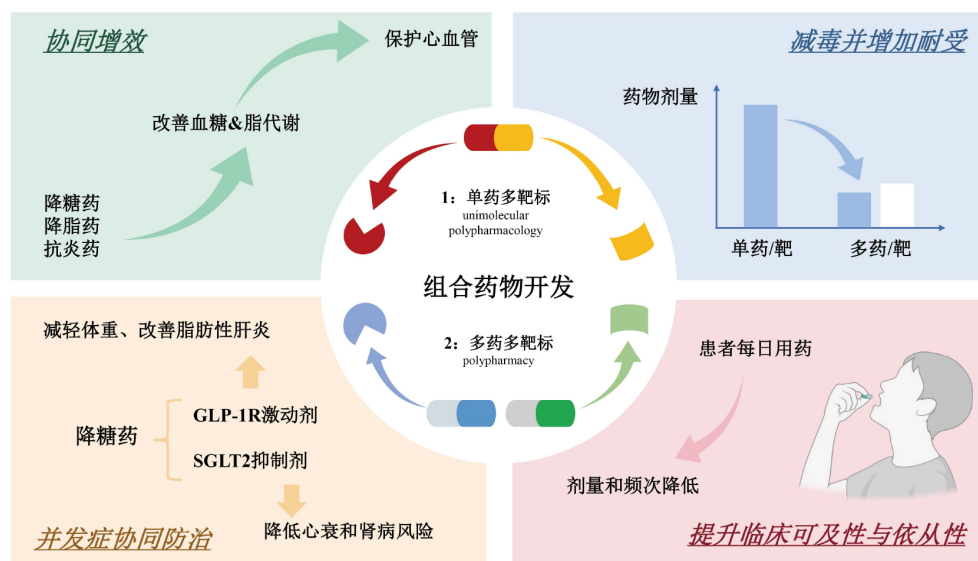


图2 代谢性疾病治疗组合策略的优势

Fig.2 Advantages of Combination Strategies for the Treatment of Metabolic Diseases

以兼顾。组合策略通过同时干预原发病机制及其器官并发通路,实现更系统的干预。例如,胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1)受体激动剂除降糖外,还可减轻体重、改善脂肪性肝炎;钠—葡萄糖协同转运蛋白2 (Sodium-Glucose Co-transporter 2, SGLT2)抑制剂则在控糖基础上显著降低心衰和肾病风险。这些兼具代谢与器官保护作用的组合方案,体现出更高的治疗整合性和长期价值。(4)提升临床可及性与依从性。对于需长期服药的代谢病患者,简化用药方案尤为关键。固定剂量复合制剂(Fixed Dose Combinations, FDCs)或同时兼顾多效应的单一分子药物可有效减少每日用药数量和频次,提升服药依从性和治疗连续性。在临床现实中,药物剂型设计的合理化也是组合开发不可忽视的方向,涉及给药方式、起效时程和半衰期等参数的协同优化。因此,组合药物开发为代谢性疾病的多通路、多靶点干预策略提供精准及个体化研究思路^[9]。未来研究将在组合靶标挖掘的基础上,结合人工智能辅助建模、分子多靶点筛选等手段,开展组合药物合理设计,为构建面向器官保护、病程逆转的新干预策略体系提供重要依据,也有望为代谢病防控提供强有力的理论支持与实践路径。

2 复杂代谢性疾病治疗范式转变:多靶协同的系统性药物开发路径

近年来,多靶点协同干预逐步成为代谢性疾病药物开发的重要方向。尤其是在GLP-1受体激动剂、代谢功

能障碍相关脂肪性肝炎治疗药物、心血管风险干预和糖尿病多靶点调控等领域,均已形成具有代表性的单药多靶或多药组合策略,体现出代谢病治疗研究模式从单通路靶向向多通路系统协同的重要转型。

2.1 GLP-1R激动剂的组合药物化进程:从单一靶点干预迈向多靶点整合干预

GLP-1R激动剂作为2型糖尿病和肥胖治疗的重要药物,近年来经历了从单靶点到多靶点的跨越式发展,成为代谢性疾病组合药物策略的重要实践载体(图3)。最初的GLP-1R激动剂(如艾塞那肽等)主要模仿内源性GLP-1的作用,激活胰岛β细胞GLP-1受体,增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌,抑制胰高血糖素释放,延缓胃排空,并通过中枢作用抑制食欲^[10]。这些作用机制使得GLP-1R激动剂不仅具有良好的降糖效果,还具备减重、心血管保护等额外获益^[11]。然而,随着代谢性疾病研究的深入,单一GLP-1R激动难以充分覆盖肥胖、脂肪肝、胰岛素抵抗和慢性炎症等多通路病理,研究者开始探索多重受体共激动策略。GLP-1R/GIPR双重激动剂是这一思路的首个临床转化成功案例。葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide, GIP)在胰岛素分泌、脂肪代谢和能量平衡中也发挥重要作用,与GLP-1R协同激活可在胰岛功能、体重控制等方面产生增强效应。替尔泊肽作为首个获批的GLP-1R/GIPR双重激动剂,其在血糖控制、体重降低和脂肪肝改善方面均表现出优于传统GLP-1R激动剂的效果。由此确立了多激动

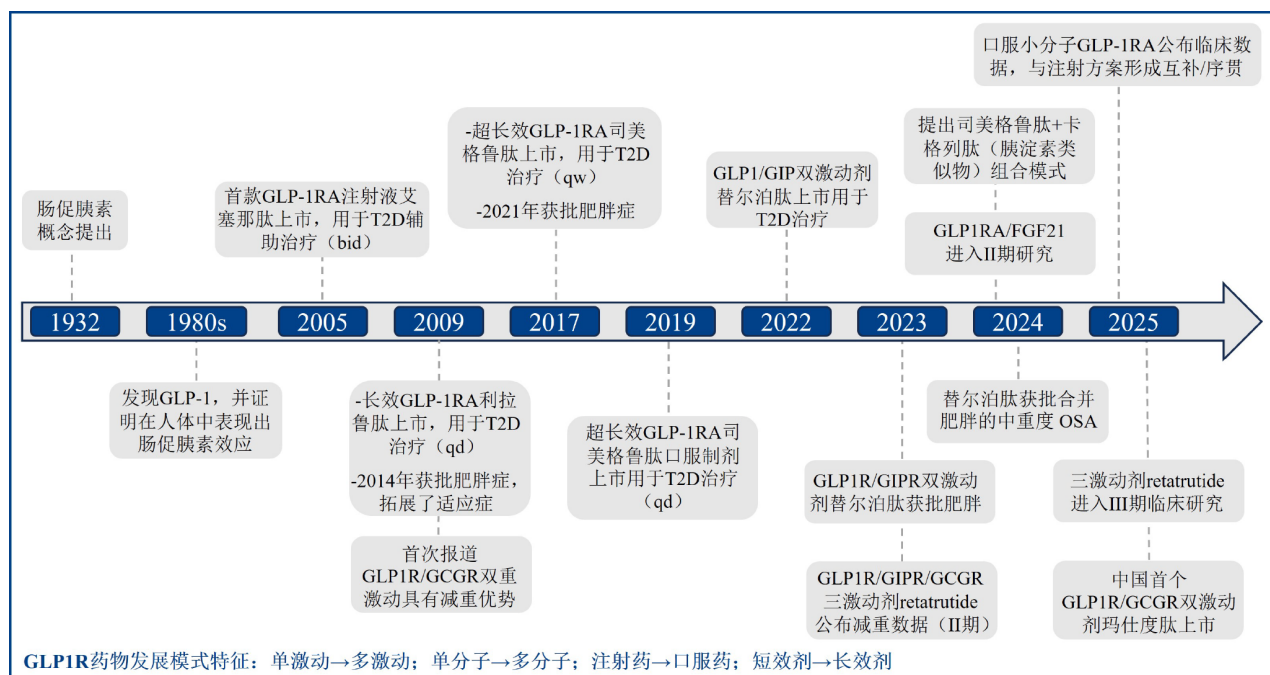


图3 GLP-1从发现到临床开发及组合策略发展图

Fig.3 Development Timeline of GLP-1 from Discovery to Clinical Development and Combination Strategies

协同的治疗新基准^[12,13]。2025年6月国产全球首个获批的胰高血糖素受体GCGR/GLP-1R双靶减重药物玛仕度肽上市用于长期肥胖患者的体重控制^[14]。

在此基础上, GLP-1R/GIPR/GCGR三重激动剂(如瑞他鲁肽)的研发进一步推动了疗效边界。胰高血糖素受体(Glucagon Receptor, GCGR)激动具备促进肝脏消耗、提高基础代谢率的能力, 促进糖异生的风险又可以被GLP-1R的激动规避^[15-17]。临床前研究显示, 三重激动剂可在不显著增加低血糖风险的前提下, 显著降低体重、改善胰岛素敏感性和肝脏脂肪沉积, 这种通过调控“摄入—存储—消耗”三个代谢环节, 构建多维度干预的新模式, 是功能多元一体化分子理念的重要体现。II期临床研究显示, 三受体激动剂的减重效果显著优于单受体、双受体激动剂, 单激动、双激动及三激动的代表性药物比较见表1。

除了在肠促胰素系统内部的受体联合激动, 研究者也开始探索跨通路组合策略, 尤其是将GLP-1R激动与成纤维细胞生长因子21(Fibroblast Growth Factor 21, FGF21)激动剂相结合的策略。这一组合反映了对系统性代谢重构更深入的理解。目前已有系列GLP-1R/FGF21双重激动剂在临床前或早期临床研究中展现出良好前景^[18, 19]。FGF21是一种由肝脏和脂肪组织分泌的代谢调节激素, 在调控葡萄糖代谢、脂质氧化、胰岛素敏感性和线粒体功能方面发挥关键作用。其作用主要通过FGFR1c/KLB复合受体通路发挥, 对肝脏、脂肪组织和中枢系统均有广泛影响。与GLP-1不同, FGF21更多地参与能量利用和脂质稳态的调节, 尤其在改善MASH及纤维化等方面表现出独特价值^[20, 21]。GLP-1R激动剂与FGF21激动剂的组合具有明显的机制互补性: 前者主要通过胰岛调节、胃肠激素调控及中枢抑食作用控制血糖和摄食行为; 后者则在能量代谢端增强脂质氧化, 减轻肝脏脂肪变性及纤维化, 提高外周组织对胰岛素的响应。二者联用后与

GLP-1R/GIPR/GCGR三重激动类似, 实现从“摄入—存储—消耗”三个维度对代谢流程的系统重构。

GLP-1R激动剂的发展路径展现了代谢性疾病治疗从单一通路干预向多通路、多靶点协同的重要思路。从短效(一日两次)到长效(周制剂), 从皮下注射到口服, 从单激动到双激动、三激动, 再到跨通路激动(如GLP-1R与FGF21联合), 这一创新发展模式不仅显著提升了疗效, 更体现了对代谢疾病从局部异常到系统失衡的病理认知转变。随着药物递送技术的不断进步, GLP-1R激动剂的组合化趋势将进一步深化, 未来有望涌现出集“复合激动—定点递送—智能调控”于一体的新型药物用于重塑代谢紊乱。“复合激动”主要倾向于开发同时靶向GLP-1R/GIPR/GCGR等多受体的联合激动剂(双激动、三激动以及GLP-1R+FGF21等联合激动); “定点递送”体现可以通过优化纳米载体等技术实现肝脏、胰腺等靶器官特异性递送, 减少潜在的中枢、胃肠道反应; “智能调控”将开发葡萄糖浓度响应型释药系统等调控策略, 更为精准改善代谢性疾病。此外, 基于GLP-1R相关口服组合制剂、小分子激动剂的开发, 也是实现精准干预的重要方向。

2.2 多维度靶点策略的演进: 从线性通路干预到系统性稳态重塑

2.2.1 MASH治疗靶标和药物的组合化: 由通路聚焦向机制融合拓展

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(Metabolism Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease, MASLD; 原Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)及其炎症亚型代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH; 原Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH)是一种由脂质代谢紊乱启动, 继而伴随炎症、细胞凋亡和纤维化的复杂慢性肝病, 其病理机制涵盖脂肪沉积、胰岛素抵抗、线粒体

表1 代表性GLP-1RA的临床特征对比^[13, 15, 22, 23]
Table 1 Comparative Clinical Features of Representative GLP-1RA^[13, 15, 22, 23]

靶标	司美格鲁肽	替尔泊肽	瑞他鲁肽
作用靶点	GLP-1RA	GLP-1/GIPRA	GLP-1/GIP/GCGR
制剂/给药	皮下注射每周一次; 口服片每日一次(上市)	皮下注射每周一次(上市)	皮下注射每周一次(在研)
降糖效应	-1.86%(对照1 mg, SURPASS-2)	-2.01%(5 mg)~-2.30%(15 mg), 优于司美格鲁肽1 mg(40周, SURPASS-2)	24周: -0.43%~-2.02%(剂量依赖, II期, vs安慰剂与度拉糖肽1.5 mg)
减重效应	-14.9%(68周, STEP-1, n=1 961)	-15.0%、-19.5%、-20.9%(72周, SURMOUNT-1, n=2 539)	-24.2%(48周, 12 mg组, II期, n=338)
常见不良反应	恶心、腹泻、呕吐	恶心17%~22%、腹泻13%~16%、呕吐6%~10%(与司美格鲁肽1 mg相近)	事件总体~35%(轻中度; 随剂量递增升高)
NCT号	NCT03987919; NCT03548935	NCT03987919; NCT04184622	NCT04881760

功能障碍与慢性炎症等多通路协同损伤^[24]。在早期开发中,大量靶向单一机制的药物(如FXR激动剂、乙酰辅酶A羧化酶ACC抑制剂、趋化因子受体CCR2/5拮抗剂等)因疗效有限或安全性问题在临床遭遇瓶颈,暴露出单靶策略难以全面逆转MASH病程的局限^[25]。甲状腺激素受体 β (Thyroid Hormone Receptor β , THR β)激动剂(如瑞司美替罗)的出现,开启了单药多效路径,引导治疗模式由病理切片式干预转向系统代谢稳态改善^[26,27]。

随着疾病理解加深,当前组合靶点策略正向多机制协同演进,以互补机制、药效协同、副作用抵消为核心原则展开临床探索。FGF21类似物(如Efruxifermin)联合GLP-1R激动剂(如司美格鲁肽)的应用已展现出脂质代谢、胰岛素敏感性、纤维化等多通路协同优势^[28]。FXR激动剂(如Cilofexor)联合ACC抑制剂(如Firsocostat)通过同时调控胆汁酸代谢与脂肪酸生成,实现对肝内脂质积聚的双重控制,并可能具有更强的抗纤维化效应^[29]。在脂肪合成通路中,ACC抑制剂联合二酰甘油酰基转移酶2抑制剂构建脂肪生成双刹车机制,既可维持肝脏脂质清除效果,也能够缓解ACC抑制剂诱导的高甘油三酯血症,在联合给药第28天恢复到与安慰剂组相似的水平^[30-32]。此外,GLP-1R激动剂与FXR或ACC抑制剂的组合策略,体现了中枢与肝脏“输入限制+局部修复”的系统干预模式^[33,34]。

针对多机制重叠的病理特征,部分药物则通过结构设计实现单药多靶。泛过氧化物酶体增殖物激活受体(Pan-Peroxisome Proliferators-Activated Receptor, Pan-PPAR)激动剂(如Lanifibranor)兼顾PPAR α / δ / γ 三通路,整合抗炎、抗纤维化及代谢调控,在II期试验中显著改善肝组织学指标并具有心血管获益效应^[35,36]。GLP-1R/GIPR双重激动剂(如替尔泊肽)亦通过减重、降糖与脂代谢调节协同实现MASH逆转与纤维化缓解^[37],其机制已向GLP-1R/GIPR/GCGR三重激动拓展,为未来单分子多靶融合提供了结构参考。整体而言,MASH治疗策略已从单一靶点干预转向多靶点系统调控,重点关注能量代谢紊乱、肝脏脂质代谢异常及炎症—纤维化网络的协同调节(图4)^[38]。当前研发方向更注重靶点组合的功能协同性及机制整合性,旨在提升治疗应答率并确保长期用药安全性。这一转变体现了对疾病复杂病理生理网络的深入认识,以及精准治疗理念的临床应用。

2.2.2 心血管疾病的多路径干预策略:从传统降脂到炎症与代谢协同调控

心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)作为代谢性疾病最常见的终末并发症,长期居全球死亡原因之首,其发生机制高度复杂,涉及血脂异常、慢性炎症、动脉粥样硬化、胰岛素抵抗等多重代谢失衡过程^[39]。特别是在糖尿病、肥胖、脂肪肝等代谢病人群中,心血管事

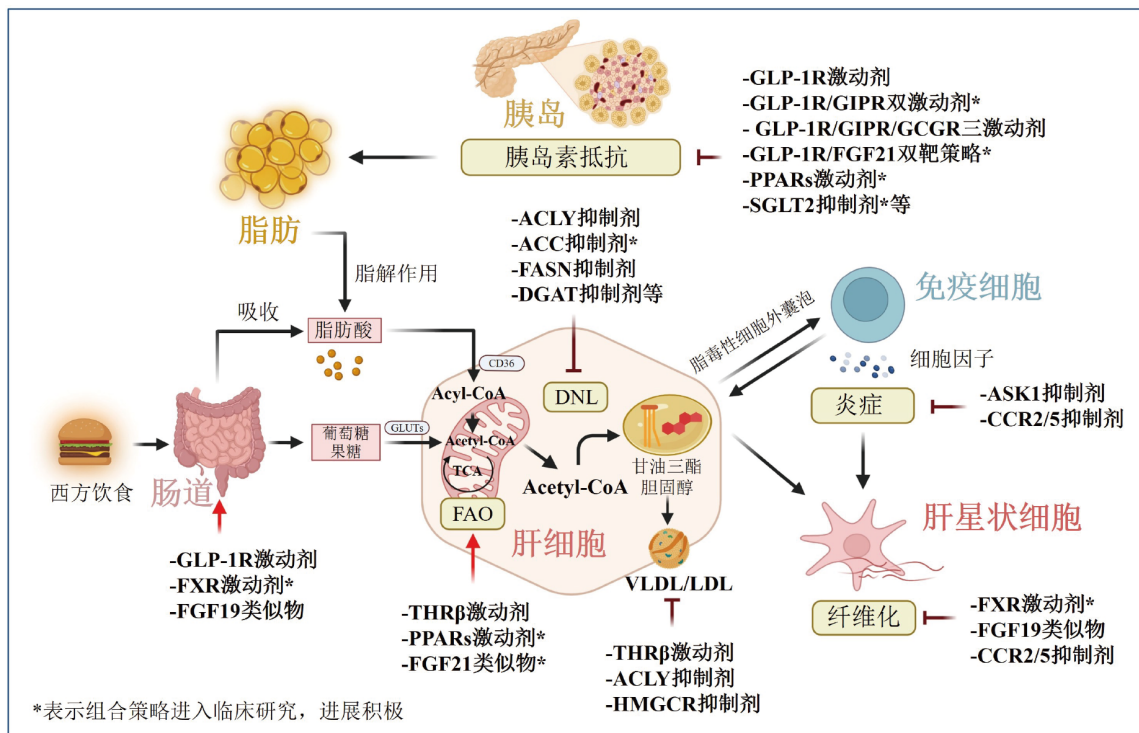


图4 MASH的治疗策略与组合潜力^[38]

Fig.4 Treatment Strategies and Combination Potential of MASH^[38]

件发生风险显著升高。

在心血管疾病治疗早期,药物开发主要聚焦于血脂指标的控制,特别是降低血清胆固醇与甘油三酯水平。初代降脂药如烟酸、胆汁酸螯合剂等,通过单一机制干预脂质代谢,但疗效有限且副作用较多。他汀类药物的问世(如辛伐他汀、阿托伐他汀)开启了现代心血管药物治疗的新时代。通过抑制肝脏3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase, HMGCR),他汀类有效降低低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C),在多项大型RCT中被证明显著减少心肌梗死、卒中和心血管死亡的风险,其核心治疗地位在当前仍未动摇。然而,大量临床数据也表明即使LDL-C已达标,患者仍面临残余风险,这种风险主要源于自炎症反应和其他脂质组分的多重驱动因素。

面对他汀单药的边际收益递减,研究者逐步迈入“他汀+X”组合疗法的阶段。其中最早实现临床转化的是他汀+依折麦布联合策略。依折麦布通过抑制小肠胆固醇吸收,与他汀的肝内合成抑制机制形成互补^[40]。随后,前蛋白转化酶枯草溶菌素9(Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, PCSK9)抑制剂(如Evolocumab、Alirocumab)问世,将降脂组合策略发展至新的高度。这类单克隆抗体可显著增强LDL受体循环再利用,进一步降低LDL-C水平达60%以上,在极高危人群中可显著降低主要不良心血管事件(Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)发生率^[41]。更具前瞻性的是,PCSK9抑制剂的剂型创新也在进行中,如siRNA类药物Inclisiran实现每6个月给药一次,提升了患者依从性,为长效PCSK9抑制剂发展方向提供典范^[42]。此外,针对胆固醇合成上游的ATP依赖的柠檬酸裂解酶(ATP-Citrate Lyase, ACLY)抑制剂(如Bempedoic Acid)与依折麦布的组合也已获批上市,为他汀不耐受或高危人群提供更细化的分层治疗选择^[43,44]。而此类二羧酸类ACLY抑制剂也可以通过激动PAPR α ,多机制改善MASH^[45-47]。

除脂质外,慢性低度炎症在动脉粥样硬化发生、斑块不稳定中亦扮演核心角色。部分高危患者在LDL-C达标后仍有高水平的C反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP),提示非脂质性残余风险仍需额外干预。靶向IL-1 β 的抗炎治疗(Canakinumab)可在不改变血脂水平的基础上,显著降低复发性心血管事件发生概率^[48]。此外,低剂量秋水仙碱作为非选择性炎症抑制剂也显示出显著减少慢性冠心病患者心血管事件的效果^[49]。上述研究明确了炎症通路干预可以作为独立靶点或者联用策略的治疗价值,为“降风险不仅仅是降脂”的心血管疾病干预策略提

供重要支持。

从他汀起步,现代心血管药物治疗已从单一降脂扩展到多路径、多靶点协同。他汀+依折麦布+PCSK9/抗炎等组合的显著疗效正推动心血管药物治疗开发朝着系统性、长期性、个体化方向推进。同时,借鉴GLP-1R激动剂的发展逻辑,心血管领域正在萌生多机制协同融合的新发展理念。例如,PCSK9和血管生成素相关蛋白3(Angiopoietin-Like 3, ANGPTL3)双重抑制(单一抗体/组合疗法),通过同时大幅度降低胆固醇和甘油三酯,目前正在逐步进入早期临床视野^[50-52]。同时,长效RNAi、融合蛋白、多抗平台等技术也在为多靶点一体化提供可行路径(图5)^[53]。

2.2.3 糖尿病治疗策略的系统升级:从控糖导向向多器官并发症的整体干预

糖尿病,尤其是2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM),是以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能逐渐衰竭为核心特征的代谢性疾病,其危害远超血糖本身^[54]。尽管通过生活方式干预和药物治疗,大多数患者可实现血糖达标,但糖尿病相关的慢性并发症,如心肌病、糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)、MASH及心力衰竭,却仍在悄然进展,成为致残致死的关键因素。糖尿病的系统性危害源于高血糖、高胰岛素血症、脂代谢紊乱、氧化应激与慢性炎症等多通路联合作用,对多个靶器官造成复合损伤。因此,单一控糖策略已不足以遏制疾病进展,亟需向“控糖+护器官”的多靶点系统干预路径发展^[55,56]。

糖尿病药物研发经历了从基础降糖到靶向机制再到系统获益的逐步发展。起初,双胍类代表药物二甲双胍通过抑制肝糖输出改善胰岛素敏感性,是目前指南首选药物。随后,噻唑烷二酮(如罗格列酮)作为PPAR γ 激动剂被开发用于调节脂肪细胞功能和胰岛素抵抗,但因体重增加风险受到限制^[57]。磺脲类与ATP依赖的钾通道抑制剂刺激胰岛素分泌,虽降糖迅速但易致低血糖和 β 细胞耗竭。DPP-4抑制剂通过延长内源性GLP-1半衰期,提高餐后胰岛素分泌,在安全性和依从性方面具有优势。

近年,GLP-1R激动剂与SGLT2抑制剂的显著疗效得到足够确认和认可,标志着糖尿病药物从单纯控糖向多器官保护进一步跨越。GLP-1R激动剂在降糖之外,表现出良好的减重、降肝脂效应,并具有显著降低心血管事件风险的潜力。SGLT2抑制剂减少肾小管对葡萄糖的重吸收,起到促尿糖排出的作用,进一步研究发现其对心衰和肾功能的保护作用也非常显著,部分机制如图6所示。目前多项研究确立了其在心力衰竭和慢性肾病治疗中的

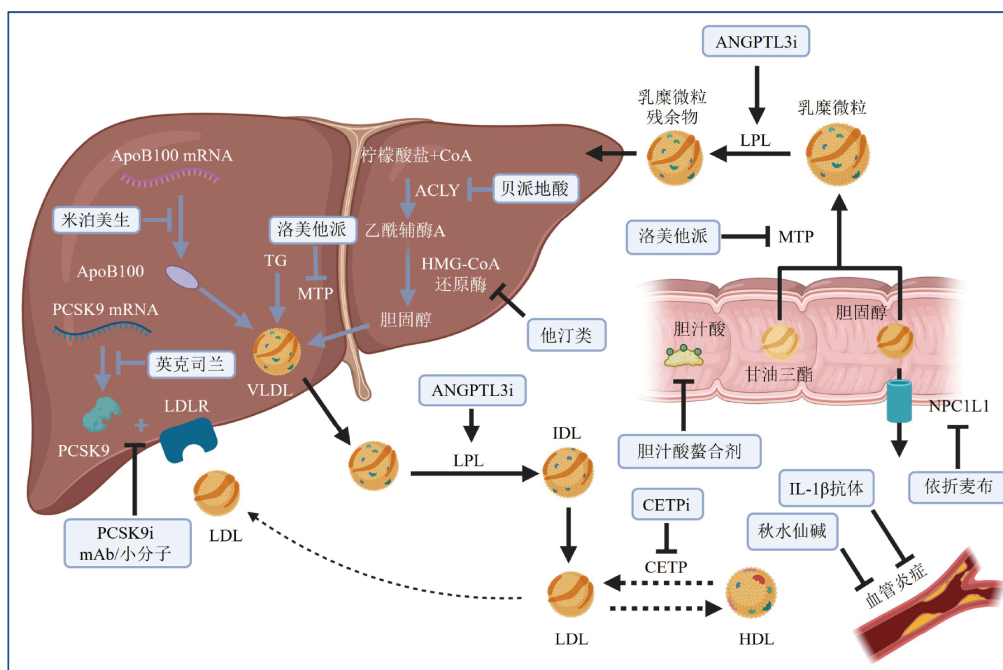
图5 降脂及心血管保护药物的组合开发模式^[53]

Fig.5 Combinatorial Development Model of Lipid-lowering and Cardiovascular Protective Drugs^[53]

重要地位,在非糖尿病人群中亦疗效显著^[58-61],目前已被纳入心衰和慢性肾病治疗指南,形成跨疾病治疗范式。此外,SGLT2抑制剂以及SGLT2抑制剂与GLP-1R激动剂等联合用药在MASH改善中也具备较大前景^[62-64];GLP-1R激动剂也被证实对DKD患者尿蛋白有改善作用,其与

SGLT2抑制剂的联用是否具有显著改善DKD的效应值得进一步期待^[65-67]。

总之,糖尿病药物开发已从以血糖控制为中心的单一目标逐步走向以多器官保护为目标的综合干预。未来的方向将聚焦于多机制、多靶点、一体化组合策

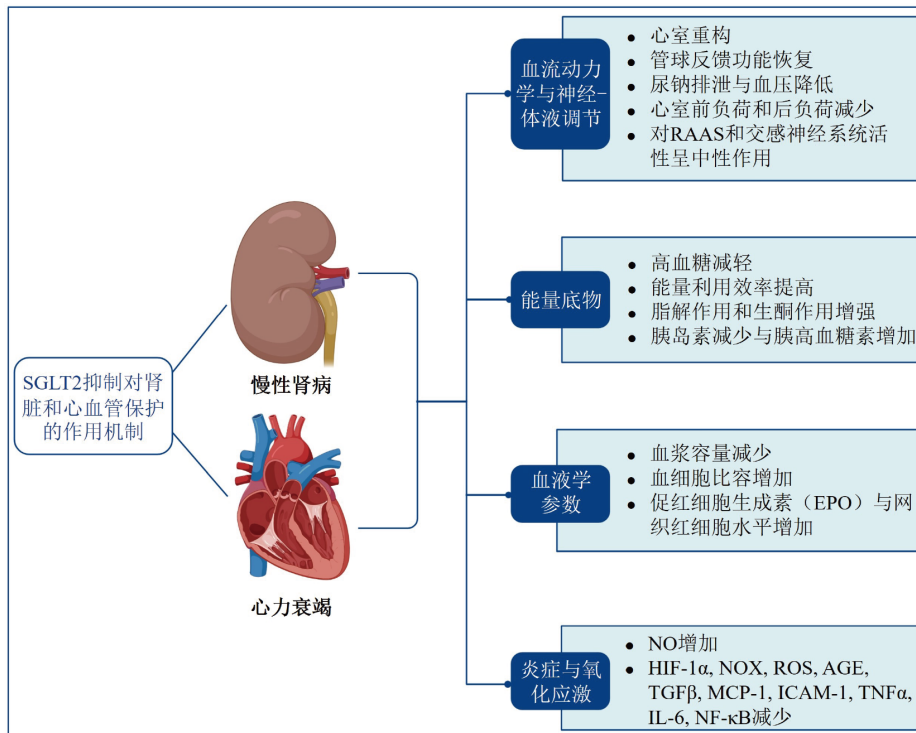


图6 SGLT2抑制剂的心肾获益潜在机制^[68]

Fig.6 Potential Mechanisms of Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors^[68]

略。通过机制互补与路径协同(如GLP-1R激动剂+SGLT2抑制剂+器官保护药物),有望实现从控制血糖到阻断并发症进展,最终实现对糖尿病及并发症的精准干预。

3 代谢性疾病干预的组合药物开发新路径与研究前沿

代谢性疾病普遍存在多器官损伤与多病理通路交互并发的特征,传统单靶点—单机制药物往往难以应对这一复杂系统,在临床应用中往往疗效受限。组合药物开发无论是通过单一分子同时靶向多个病理环节,还是通过多种药物协同实现机制互补,其目标均在于在系统层面精准重构代谢网络,以实现更强效、更安全且更可持续的疾病控制。

3.1 基于系统生物学的组合靶标发现与验证

组合药物开发的关键基础是靶点选择的科学性与系统性。代谢性疾病本质上并非由单一机制主导,而是由多个互为因果、交叉激活的病理过程共同驱动,如胰岛素抵抗、脂质沉积、慢性低度炎症、线粒体功能障碍、肠道菌群失衡等^[1]。以2型糖尿病为例,肝脏脂代谢紊乱不仅造成脂毒性伤害胰岛 β 细胞,同时通过游离脂肪酸(Free Fatty Acids, FFA)升高诱发外周组织胰岛素抵抗;而脂肪组织中慢性炎症状态释放的TNF- α 等细胞因子,又进一步破坏胰岛素信号通路,加剧高血糖循环^[69]。这种多环节、多通路的正反馈机制使得单一靶点难以实现持久、系统性的治疗效果。

在这一背景下,组合靶点的论证需突破传统线性通路模式,转向基于复杂病理网络的系统论证。近年来,单细胞RNA测序与空间转录/蛋白组学的兴起,使研究者能够在器官、组织乃至微环境层面解析细胞异质性和病理信号的时空轨迹,进而识别在特定疾病阶段或器官微区中高度协同活跃的靶点组合^[70-72]。例如,在MASH模型中,肝脏免疫细胞亚群特异性表达的趋化因子与脂肪酸代谢基因共表达网络,揭示了炎症信号与代谢应激的关键协同节点,为多靶点联动干预提供了新的方向。与此同时,代谢组学和靶标—代谢物关联网络进一步丰富了靶点筛选的维度。通过整合血浆、尿液或组织样本中的关键代谢物谱与靶蛋白活性图谱,可以反向溯源识别代谢驱动的关键调控节点。例如,特定脂氧化产物或短链脂肪酸的积聚与肠道、代谢器官的GPCR信号通路等存在明确的调控耦合关系,为跨器官联合靶标的识别提供了代谢层级的证据。在靶点优选与组合路径构建方面,系统药理模型与人工智能技术也日益成为重要工具^[73]。值得强调的是,组合靶标的识别不仅是靶点堆

叠,更是对靶点功能的动态再定义与机制升级。所谓靶标升级,是通过病理阶段性分析、亚型特征解析与微环境适应性评估,对传统靶点进行再定位。

糖尿病长期被视为以血糖控制为中心的疾病,但大量证据表明,其心衰、肾病等并发症对患者预后影响更为显著。SGLT2抑制剂的兴起,体现了从控糖机制中意外发现心肾保护效应的成功典范。未来的组合策略将进一步探索GLP-1R激动剂、GIPR激动剂、内源性肾保护因子、免疫代谢调控剂等多类药物的组合,组合系统性的心肾代谢保护网络。例如,GLP-1R激动剂联合SGLT2抑制剂已在糖尿病合并DKD患者中展现出超越单药的协同肾保护效果;其下一步可能延展至包括抗炎、抗氧化路径在内的全器官屏障修复模式。

在诸如MASH这一典型的代谢—炎症—纤维化复合病理中,靶点之间的功能互补性远不止作用通路的重叠,而在于其在不同病程阶段、不同器官区域的动态协同效应。例如,GLP-1R激动剂虽可降低体重、改善胰岛素敏感性及减少肝脂,但对纤维化的改善较弱,而FGF21类似物可以在较大程度减少肝脂的同时有效逆转纤维化,但对体重等的改善作用需要GLP-1补充,二者在机制上形成通路互补的协同模式,显著提高疗效^[19]。

肥胖领域的组合开发也正经历从单一能量平衡调节向多环节代谢再编程的转型。多肽类激动剂(如GLP-1R激动剂)通过调控胰岛素、胰高血糖素与胃肠道神经内分泌轴,实现了减重、控糖与能量代谢的多维协同^[74];而新兴的代谢—免疫联动机制(肥胖相关免疫细胞浸润状态调节脂肪组织胰岛素敏感性)为免疫调节剂与代谢调控剂的组合提供了新路径^[75]。在此过程中,单细胞测序与空间组学能够揭示不同组织、细胞类型对药物的动态响应差异和病理微区特异靶点,为真正实现组合药物提供关键数据支撑。

综上所述,以“协同机制+器官保护”为核心的系统干预体系可能是未来代谢性疾病组合药物的发展方向。其发展逻辑不再是单靶效应的简单叠加,而是依赖多组学、人工智能的数据融合,完成从病理网络识别到靶点配伍设计的多维升级。以MASH、糖尿病并发症及肥胖为代表的复杂代谢疾病,正是这一系统发展中最为典型且应当被攻克代谢性疾病,相关研究也将为多靶点新药发现与系统药理学的发展提供参考。

3.2 传统中药与现代组合药物的融合发展

传统中药在“多成分—多靶点—多通路”干预方面具有天然优势,其复方结构与现代系统药理的组合药物理念高度契合。以黄连、丹参等为例,其有效组分可同时作用于胰岛素信号通路、氧化应激调控通路及心肾微

循环重构路径,表现出跨机制、多器官的系统干预潜力^[76,77]。当前,利用组学技术(如中药代谢组、网络药理学、天然活性分子靶标鉴定等),已从复杂中药复方中识别出关键功能模块与作用靶点网络,实现药效物质基础的精准定位。

在此基础上,传统中药正逐步进入“可标准化—可组合化—可调控化”的现代化开发轨道。现代科技手段使得中药活性成分得以精准鉴定和定量分析,实现了从原料到成品的标准化生产;系统生物学和网络药理学研究以及中医的君臣佐使经验让不同药材的科学配伍形成可组合化方案;而智能化制药技术(如智能传感等技术实时监测患者指标,动态调整中药成分和剂量)让中药制剂实现精准给药、个性化治疗的可调控化成为可能。未来的融合发展可聚焦两个方向:一是构建中药核心成分的靶标—器官作用图谱,助力现代组合药物筛选平台。例如,基于小檗碱调节肠道菌群、改善脂肪肝的活性,可绘制其与肠道、肝脏、脂肪组织等多器官靶标网络;同理,针对丹酚酸抗氧化、抗纤维化的特性,构建其与血管内皮、心肌、肾脏组织等多器官作用图谱,解析核心成分的多靶点协同机制。二是开发中药来源的多功能先导结构作为组合药物开发的母核,赋能更具潜力的候选药物开发。例如,基于多功能先导结构小檗碱、青蒿素、根皮苷等的发现,结合天然药物的作用特征和潜在不足,进一步优化设计单药多靶或者多药多靶的改善代谢性疾病的候选化合物群。此外,基于中药活性成分网络的组合优化,构建中药源多靶点+现代药物高靶向融合策略也是未来的发展方向。例如,筛选与GLP-1R激动剂或SGLT2抑制剂等作用机制互补的候选天然化合物群,为中药的异病共治潜力提供重要支持。

4 总结与展望

在多器官损伤与多通路异常交织的代谢性疾病中,传统单靶点治疗面临疗效有限、副作用叠加与并发症控制不足等瓶颈。相较之下,组合药物策略通过多靶点整合与多机制协同干预,正重塑代谢病的治疗格局。这一策略不仅实现了血糖、脂质、炎症及纤维化等关键病理环节的同步调控,还带来了疗效增效、剂量降低与安全性优化的多重临床获益。例如,GLP-1R激动剂与SGLT2抑制剂的联合,不仅强化控糖作用,还显著改善心肾功能,提升整体预后。与此同时,复合分子(如GLP-1R相关的双激动、三激动剂)或固定复方制剂(如二甲双胍/恩格列净)的兴起,提升了用药依从性并简化了多药联合的操作复杂度,为慢病长期管理提供了更具可行性的解决方案。在研发层面,系统生物学与人工智能正在为组

合靶点的筛选与验证提供新路径,例如,通过深度学习预测GLP-1R激动剂与THR β 调节剂的协同减脂效应,为多靶点治疗奠定坚实基础。

未来,代谢性疾病治疗将可能出现以GLP-1R/FGF21/THR β /PCSK9/ANGPTL3等为代表的组合机制代表性药物,它们有望打破传统适应症界限,兼顾代谢、心血管、肝肾等多器官协同受益。尽管组合策略展现出巨大潜力,但其发展仍面临一系列挑战:首先,多机制叠加可能引发药物间的协同毒性(如GLP-1R与FGF21激动剂联用可能放大胃肠道不良反应风险)或者特定受体共激发的未知毒性风险,需通过更完善的安全性评估体系加以规避;其次,多组分剂量探索的试验复杂性(如ACC抑制剂联合FXR激动剂需要平衡肝脏脂肪改善与血脂升高、瘙痒等潜在副作用的风险)和审批机制也对研发流程提出更高要求;最后,如何在新型组合制剂与仿制药(如经典二甲双胍、他汀类药物)的成本差异间取得平衡等问题,亦是临床转化过程中的核心难题。总之,组合靶标药物代表了代谢病治疗从单点突破向系统重塑的发展方向,未来在技术创新、临床研究协同推进下,多靶点组合治疗有望实现更广泛人群的长期健康获益。

基于组合药物在代谢性疾病治疗中的重大潜力,建议未来重点布局三个关键方向:(1)组合药物早期发现平台建设,整合多组学数据与AI预测算法,开发具有自主知识产权的靶点配伍评价系统(如建立GLP-1R/GCGR/FGF21等多靶点协同效应预测模型),并构建类器官微流控芯片平台,用于快速验证肝—胰—肠多器官协同作用;(2)跨组学靶点网络图谱构建,针对糖尿病、MASH等重大代谢疾病,通过单细胞时空转录组联合代谢流分析,绘制具有临床转化价值的“靶点—器官—病理阶段”三维图谱(如聚焦胰岛 β 细胞—脂肪组织—肝脏的代谢免疫交互网络),为精准组合提供理论依据;(3)真实世界安全性评价体系创新,建立覆盖百家以上医疗中心的组合药物监测网络,开发基于电子病历和穿戴设备的多维安全预警算法(如通过连续血糖监测数据预测低血糖协同风险),同时探索中药有效组分与现代靶向药物的组合安全性评价新模式。这些方向将推动解决当前组合药物研发中的靶点选择盲目性、临床前评价不充分等瓶颈问题,推动我国在代谢性疾病系统治疗领域的有效发展。

参考文献

- [1] Neeland IJ, Lim S, Tchernof A, et al. Metabolic syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2024, 10: 77.
- [2] Priest C, Tontonoz P. Inter-organ cross-talk in metabolic syndrome. *Nature Metabolism*, 2019, 1(12): 1177—1188.
- [3] Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging

- complications of diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 2022, 18(9):525—539.
- [4] Sonmez A, Tasci I, Demirci I, et al. A cross-sectional study of overtreatment and deintensification of antidiabetic and antihypertensive medications in diabetes mellitus; The TEMD overtreatment study. *Diabetes Therapy*, 2020, 11(5):1045—1059.
- [5] Long JY, Liang RM, Zheng QY, et al. Overview of clinical trials on type 2 diabetes mellitus; A comprehensive analysis of the ClinicalTrials.gov database. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2021, 14:367—377.
- [6] Munson BP, Chen M, Bogosian A, et al. *De novo* generation of multi-target compounds using deep generative chemistry. *Nature Communications*, 2024, 15:3636.
- [7] Danhof M, Klein K, Stolk P, et al. The future of drug development: The paradigm shift towards systems therapeutics. *Drug Discovery Today*, 2018, 23(12):1990—1995.
- [8] Kabir A, Muth A. Polypharmacology: The science of multi-targeting molecules. *Pharmacological Research*, 2022, 176:106055.
- [9] Grover D, Tom M, Maguire G, et al. Polypharmacy- purpose, benefits and limitations. *Current Medicinal Chemistry*, 2022, 29(35):5606—5614.
- [10] Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *The Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127(12):4217—4227.
- [11] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(13):1228—1239.
- [12] Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *New England Journal of Medicine*, 2025, 392(10):958—971.
- [13] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine*, 2022, 387(3):205—216.
- [14] Ji LN, Jiang HW, Bi Y, et al. Once-weekly mazdutide in Chinese adults with obesity or overweight. *New England Journal of Medicine*, 2025, 392(22):2215—2225.
- [15] Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity - a phase 2 trial. *New England Journal of Medicine*, 2023, 389(6):514—526.
- [16] Pocai A. Action and therapeutic potential of oxyntomodulin. *Molecular Metabolism*, 2013, 3(3):241—251.
- [17] Habegger KM, Heppner KM, Geary N, et al. The metabolic actions of glucagon revisited. *Nature Reviews Endocrinology*, 2010, 6(12):689—697.
- [18] Zhang H, Li QQ, Chen H, et al. First-in-human study on tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single escalating doses of HEC88473, a novel dual GLP-1 and FGF21 receptor agonist in healthy and obese Chinese subjects. *BioDrugs*, 2025, 39(3):477—486.
- [19] Pan Q, Lin SS, Li Y, et al. A novel GLP-1 and FGF21 dual agonist has therapeutic potential for diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *EBioMedicine*, 2021, 63:103202.
- [20] Nouredin M, Rinella ME, Chalasani NP, et al. Efruxifermin in compensated liver cirrhosis caused by MASH. *New England Journal of Medicine*, 2025, 392(24):2413—2424.
- [21] Harrison SA, Rolph T, Knott M, et al. FGF21 agonists: An emerging therapeutic for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and beyond. *Journal of Hepatology*, 2024, 81(3):562—576.
- [22] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(11):989—1002.
- [23] Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(6):503—515.
- [24] Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*, 2021, 184(10):2537—2564.
- [25] Harrison SA, Allen AM, Dubourg J, et al. Challenges and opportunities in NASH drug development. *Nature Medicine*, 2023, 29(3):562—573.
- [26] Yang YY, Xie L, Zhang NP, et al. Updates on novel pharmacotherapeutics for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2022, 43(5):1180—1190.
- [27] Do A, Zahrawi F, Mehal WZ. Therapeutic landscape of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). *Nature Reviews Drug Discovery*, 2024, 24(3):171—189.
- [28] Harrison SA, Frias JP, Lucas KJ, et al. Safety and efficacy of efruxifermin in combination with a GLP-1 receptor agonist in patients with NASH/MASH and type 2 diabetes in a randomized phase 2 study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2025, 23(1):103—113.
- [29] Loomba R, Nouredin M, Kowdley KV, et al. Combination therapies including cilofexor and firsocostat for bridging fibrosis and cirrhosis attributable to NASH. *Hepatology*, 2021, 73(2):625—643.
- [30] Rong SX, Xia MF, Vale G, et al. DGAT2 inhibition blocks SREBP-1 cleavage and improves hepatic steatosis by increasing phosphatidylethanolamine in the ER. *Cell Metabolism*, 2024, 36(3):617—629.e7.
- [31] Kim CW, Addy C, Kusunoki J, et al. Acetyl CoA carboxylase inhibition reduces hepatic steatosis but elevates plasma triglycerides in mice and humans: A bedside to bench investigation. *Cell Metabolism*, 2017, 26(2):394—406.e6.
- [32] Calle RA, Amin NB, Carvajal-Gonzalez S, et al. ACC inhibitor alone or co-administered with a DGAT2 inhibitor in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Two parallel, placebo-controlled, randomized phase 2a trials. *Nature Medicine*, 2021, 27(10):1836—1848.
- [33] Jouihan H, Will S, Guionaud S, et al. Superior reductions in hepatic steatosis and fibrosis with co-administration of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist and obeticholic acid in mice. *Molecular Metabolism*, 2017, 6(11):1360—1370.
- [34] Alkhouri N, Herring R, Kabler H, et al. Safety and efficacy of combination therapy with semaglutide, cilofexor and firsocostat in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomised, open-label phase II trial. *Journal of Hepatology*, 2022, 77(3):607—618.
- [35] Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(17):1547—1558.
- [36] Cooreman MP, Butler J, Giugliano RP, et al. The pan-PPAR agonist lanifibranor improves cardiometabolic health in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Nature Communications*, 2024, 15:3962.
- [37] Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for metabolic

- dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 2024, 391(4):299—310.
- [38] Xie ZF, Li YF, Cheng L, et al. Potential therapeutic strategies for MASH: From preclinical to clinical development. *Life Metabolism*, 2024, 3(5):loae029.
- [39] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990—2019; Update from the GBD 2019 study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 76(25):2982—3021.
- [40] 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.
- [41] LaFratte C, Peasah SK, Huang Y, et al. Association of PCSK9 inhibitor initiation on statin adherence and discontinuation. *Journal of the American Heart Association*, 2023, 12(18):e029707.
- [42] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(16):1507—1519.
- [43] Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nature Communications*, 2016, 7:13457.
- [44] Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *New England Journal of Medicine*, 2023, 388(15):1353—1364.
- [45] Xie ZF, Zhang M, Song Q, et al. Development of the novel ACLY inhibitor 326E as a promising treatment for hypercholesterolemia. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2023, 13(2):739—753.
- [46] Morrow MR, Batchuluun B, Wu JH, et al. Inhibition of ATP-citrate lyase improves NASH, liver fibrosis, and dyslipidemia. *Cell Metabolism*, 2022, 34(6):919—936.e8.
- [47] Liu JY, Kuna RS, Pinheiro LV, et al. Bempedoic acid suppresses diet-induced hepatic steatosis independently of ATP-citrate lyase. *Cell Metabolism*, 2025, 37(1):239—254.e7.
- [48] 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.
- [49] Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 2020, 383:1838—1847.
- [50] 谭树华, 张盼盼, 唐璇, 等. 一种靶向PCSK9和ANGPTL3的双特异性抗体及其制备方法与应用: 中国, 202311491995.1. 2023-11-10.
- [51] Pouwer MG, Pieterman EJ, Worms N, et al. Alirocumab, evinacumab, and atorvastatin triple therapy regresses plaque lesions and improves lesion composition in mice. *Journal of Lipid Research*, 2020, 61(3):365—375.
- [52] Inia JA, van Nieuwkoop-van Straalen A, Jukema JW, et al. Efficacy of a novel PCSK9 inhibitory peptide alone and with evinacumab in a mouse model of atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*, 2025, 66(3):100753.
- [53] Nurmohamed NS, Navar AM, Kastelein JJP. New and emerging therapies for reduction of LDL-cholesterol and apolipoprotein B. *Journal of the American College of Cardiology*, 2021, 77(12):1564—1575.
- [54] Ahmad E, Lim S, Lamptey R, et al. Type 2 diabetes. *The Lancet*, 2022, 400(10365):1803—1820.
- [55] Pilon NJ, Loos RJF, Marshall SM, et al. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell*, 2021, 184(6):1530—1544.
- [56] Anonymous. Aiming for equitable precision medicine in diabetes. *Nature Medicine*, 2022, 28(11):2223.
- [57] Larsen TM, Toubro S, Astrup A. Pparg agonists in the treatment of type 2 diabetes: Is increased fatness commensurate with long-term efficacy? *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 2003, 27:147—161.
- [58] 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.
- [59] Moon J, Udell JA, Chong A, et al. Time to SGLT2 inhibitors initiation in patients with heart failure. *Journal of the American Heart Association*, 2024, 13(8):e032296.
- [60] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2023, 388(2):117—127.
- [61] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2020, 383(15):1436—1446.
- [62] Liu WH, You DM, Lin JY, et al. SGLT2 inhibitor promotes ketogenesis to improve MASH by suppressing CD8⁺ T cell activation. *Cell Metabolism*, 2024, 36(10):2245—2261.e6.
- [63] Lin JY, Huang Y, Xu BY, et al. Effect of dapagliflozin on metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: Multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*, 2025, 389:e083735.
- [64] DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2017, 19(10):1353—1362.
- [65] Tian SS, Zhou SJ, Wu WX, et al. GLP-1 receptor agonists alleviate diabetic kidney injury via β -klotho-mediated ferroptosis inhibition. *Advanced Science*, 2025, 12(4):e2409781.
- [66] Bae JH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: Evolving evidence and clinical application. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2025, 49(3):386—402.
- [67] Wang Y, Xia C, Li MN, et al. Comparison of the effects of SGLT-2i versus GLP-1RA on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes, based on baseline renal function. *Diabetes*, 2025, 74(5):672—681.
- [68] Liu HY, Sridhar VS, Boulet J, et al. Cardiorenal protection with SGLT2 inhibitors in patients with diabetes mellitus: From biomarkers to clinical outcomes in heart failure and diabetic kidney disease. *Metabolism*, 2022, 126:154918.
- [69] Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2000, 11(9):351—356.
- [70] Hrovatin K, Fischer DS, Theis FJ. Toward modeling metabolic state from single-cell transcriptomics. *Molecular Metabolism*, 2022, 57:101396.
- [71] Jain S, Eadon MT. Spatial transcriptomics in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, 2024, 20(10):659—671.
- [72] Van de Sande B, Lee JS, Mutasa-Gottgens E, et al. Applications of

- single-cell RNA sequencing in drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2023, 22(6):496—520.
- [73] Pun FW, Ozerov IV, Zhavoronkov A. AI-powered therapeutic target discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2023, 44(9):561—572.
- [74] Wong HJ, Sim B, Teo YH, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists on weight loss, BMI, and waist circumference for patients with obesity or overweight: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 47 randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 2025, 48(2):292—300.
- [75] Schleh MW, Caslin HL, Garcia JN, et al. Metaflammation in obesity and its therapeutic targeting. *Science Translational Medicine*, 2023, 15(723): eadf9382.
- [76] Ran Q, Wang J, Wang L, et al. *Rhizoma coptidis* as a potential treatment agent for type 2 diabetes mellitus and the underlying mechanisms: A review. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10:805.
- [77] Li ZM, Xu SW, Liu PQ. *Salvia miltiorrhiza* Burge (Danshen): A golden herbal medicine in cardiovascular therapeutics. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2018, 39(5):802—824.

From Single-target to System Remodeling: Combination Therapeutic Strategies for Metabolic Diseases

Zhifu Xie Jingya Li*

Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Abstract Metabolic diseases are characterized by complex pathological features involving multi-organ dysfunction and multi-pathway dysregulation. Therapeutic strategies targeting a single biomarker or pathway have shown limited effectiveness in halting disease progression. Taking type 2 diabetes mellitus (T2DM) as an example, the coexistence of hyperglycemia, insulin resistance, lipid metabolism disorders, and chronic inflammation leads to simultaneous damage across key systems such as the β -cell, liver, heart, and kidneys. However, current treatments primarily focus on glycemic control and lack systemic interventions that address multi-organ pathologies, resulting in persistently high rates of complications. Against this backdrop, a paradigm shift is underway—from reductionist, single-target approaches to integrated, systems-level therapeutic strategies. Combination drug development lies at the heart of this strategic transition, aiming to reconstruct pathological networks through coordinated, multi-target, multi-pathway interventions that enhance efficacy while minimizing toxicity. This article reviews recent advances and emerging directions in combination therapy for metabolic diseases such as metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), type 2 diabetes, and cardiovascular disease. The discussion provides forward-looking insights to inform global strategies for the prevention and management of metabolic disorders.

Keywords metabolic diseases; combination therapy; multi-targeting drug; polypharmacology combination therapy

李静雅 中国科学院上海药物研究所研究员。围绕代谢性疾病中的线粒体稳态失衡开展新病理机制、新靶标论证和新分子实体发现研究。近五年发表学术论文30余篇。申请发明专利50余项,授权30项。作为主要发明人获糖尿病、高脂血症、MASH相关新药临床批文6项。

谢治富 中国科学院上海药物研究所副研究员。围绕肝脏脂质代谢平衡开展新病理机制和候选药物开发研究,主持国家自然科学基金面上项目、青年科学基金项目(C类)等项目。作为研究骨干参与多项创新药物开发研究,以第一作者/共同第一作者发表学术论文6篇;参与申请发明专利4项,获得授权2项;获得新药临床批文3项。

(责任编辑 贾祖冰 张强)

* Corresponding Author, Email: jyli@simm.ac.cn