中国科学: 化学
SCIENTIA SINICA Chimica
chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS
评 述
多细胞复杂系统的化学与生物及医学交叉前沿专刊

多细胞复杂系统的化学与生物及医学交叉前沿

陈子墨[1†], 陶泓儒[2†], 胡子昂[1†], 王永朋[1], 陈文韬[1], 张霭琦[1], 白胡达古拉[1], 任昀昀[1], 李倩[1], 张一荣[1], 张元元[1*], 罗成[1,2*]

1. 中国科学院上海药物研究所, 原创新药研究全国重点实验室, 上海 201203
2. 国科大杭州高等研究院, 药物科学与技术学院, 杭州 310024
†同等贡献
*通讯作者, E-mail: zhangyy@simm.ac.cn; cluo@simm.ac.cn

收稿日期: 2025-08-29; 接受日期: 2025-11-27; 网络版发表日期: 2026-02-27
国家重点研发计划(编号: 2022YFC3400500)、国家自然科学基金(编号: 92253303, U23A20108, 82273946)、上海市科学技术委员会(编号: YDZX20233100004032, 23ZR1475100)和中国科学院基础与交叉前沿科研先导专项(编号: XDB0830301)资助项目

摘要 多细胞复杂系统的稳态维系依赖于精确的细胞通讯, 其化学信号网络在发育、免疫应答和组织修复等生理过程中发挥核心作用. 细胞通讯功能紊乱是癌症、神经退行性疾病及代谢综合征等多种重大疾病发生发展的土壤, 系统解析其分子机制, 不仅有助于揭示多细胞系统的生物学规律, 更为疾病机制研究、精准药物开发及临床转化提供关键理论基础. 近年来, 随着化学生物及医学技术的迅速发展, 研究者得以深入揭示细胞间相互作用, 实现对细胞通讯信号网络的动态调控, 为疾病预测、新型治疗策略的开发与个体化医疗奠定坚实基础. 本文系统综述细胞通讯的调控机制以及相关研究与操控技术, 并深入探讨多细胞复杂系统的临床干预手段, 以期阐明化学生物与医学交叉研究在多细胞系统及其临床应用中的重要意义.

关键词 多细胞复杂系统, 细胞通讯, 信号转导, 研究与操控技术, 临床干预

1 引言

多细胞复杂系统是维持机体稳态与健康的基础. 不同细胞类型通过化学信号的传递和响应, 构建起高度动态的通讯网络, 参与调控发育、免疫、修复等生理过程. 这些系统的核心在于细胞间精确的化学信号交换, 包括小分子信号分子、蛋白质配体、代谢产物以及各类调节因子的时空特异性传递. 细胞信号转导过程主要涉及特异性配体-受体交互、胞内信号通路的激活及其级联反应, 以及下游效应分子的传递[1]. 该过程通过高度保守的信号转导途径, 如G蛋白偶联受体途径和受体酪氨酸激酶途径, 响应外界及内源性刺激, 调控细胞增殖、分化、迁移等基本生物学功能. 然而, 当细胞通讯过程发生紊乱时, 可能导致多种重大疾病, 如癌症、神经退行性疾病、代谢综合征与感染性疾病[2]. 化学物质作为连接分子机制与生物功能的桥梁, 不仅驱动着基本的生物学过程, 更为现代医学干预提供了精准的分子靶点. 因此, 从化学-生物-医学交叉的角度系统理解和干预细胞通讯, 已成为基础研究与临床转化的共同核心议题.

引用格式: Chen Z, Tao H, Hu Z, Wang Y, Chen W, Zhang A, Bai H, Ren Y, Li Q, Zhang Y, Zhang Y, Luo C. Chemical, biological, and medical frontiers in multicellular complex systems. *Sci Sin Chim*, 2026, 56, doi: 10.1360/SSC-2025-0223

© 2026 《中国科学》杂志社

细胞通讯研究的快速发展催生了多元化的研究工具, 从荧光成像、双光子成像等分子水平的可视化技术到利用AI和生物信息学进行多组学数据的整合预测, 再到工程化细胞的精准调控, 为深入理解和操控细胞间相互作用提供了技术基础[3]. 然而, 尽管取得显著进展, 细胞通讯研究仍面临关键瓶颈. 传统方法常忽略信号调控的时空动态, 导致理解局限于静态模型. 此外, 单一靶点疗法虽在某些病例有效, 但因信号网络的冗余与补偿机制, 常导致疗效不足或耐药. 同时, 化学技术与生理机制以及临床治疗的结合不足, 不同学科间的“断裂带”仍然存在, 这也是一个本综述希望讨论的重要问题.

基于此, 本综述首先将介绍细胞通讯的基本调控机制, 随后将聚焦现有的研究与操控细胞通讯的关键技术, 并深入探讨靶向细胞通讯异常的化学干预策略, 以期系统阐明化学技术对生物研究与临床转化的增益作用. 本文旨在为研究者提供多细胞复杂系统的全面视角, 并推动细胞通讯研究在化学、生物、医学领域的深度融合与应用转化.

2 细胞通讯的调控机制

2.1 细胞信号转导概述

细胞信号转导(cell signal transduction)是多细胞生物在体内维持稳态、协调代谢与行为反应的重要信息传递过程, 其本质是通过化学信号分子在细胞间或细胞内传递信息, 实现精确的生理调控. 在此过程中, 信号细胞如神经元、内分泌细胞、免疫细胞等在特定刺激下合成并释放信号分子, 包括神经递质、激素、细胞因子等[4]. 释放出的信号分子在功能活性方面高度依赖于化学修饰, 这些修饰在信号分子的功能激活、时空控制及信号保真度方面至关重要. 具体而言, 诸如细胞因子等蛋白质类信号分子需经转录后剪接及翻译后修饰才能获得功能构象和稳定性. 小分子神经递质如谷氨酸、多巴胺等则通过酶促催化合成, 并储存在囊泡中以防止降解. 而类固醇激素、NO、CO等亲脂性或气态分子则依赖于羟基化或氧化还原修饰来激活其功能. 这些修饰共同保障了信号传递的精确性和高效性[5].

根据信号作用范围和传播方式, 可将信号分子的分泌形式归为四类: 内分泌(endocrine)、旁分泌(paracrine)、自分泌(autocrine)以及近分泌(juxtacrine)[6]. 内分泌主要介导体内远距离的细胞间信号传导. 人体内的各种激素主要通过内分泌的形式释放, 通过进入循环系统输送至远端靶组织, 例如胰岛素由胰岛β细胞分泌并进入血液以调节全身葡萄糖代谢[7]. 其余三种模式主要介导局部信号传导, 通过扩散或直接接触作用于邻近细胞. 旁分泌信号通过局部扩散作用于邻近细胞, 例如突触间神经递质的释放与作用. 自分泌信号可见于肿瘤细胞, 通过自身分泌的因子促进自身增殖. 此外, 近分泌依赖细胞间的直接接触来传递信号. 此类方式包括膜受体-配体直接作用, 以及通过间隙连接(gap junction)形成细胞间通道. 间隙连接可实现离子和小分子的快速双向交换, 例如心肌细胞的电耦联以维持节律性收缩.

信号分子与靶细胞特异性受体结合是信号转导的起点. 受体可位于细胞膜或胞内, 利用氢键、疏水作用等非共价键识别配体. 例如胰岛素受体的配体识别依赖于氢键、疏水和静电等多点相互作用; 相比之下, 核受体识别类固醇激素主要依赖疏水口袋的嵌合, 并辅以少数关键氢键定位[8]. 活化受体将胞外刺激转化为胞内响应, 通过多步信号级联(signal cascade)放大信息. 例如, 干扰素结合其受体可启动JAK-STAT通路, Janus激酶(JAK)磷酸化STAT蛋白, 磷酸化的STAT二聚体进入细胞核并诱导抗病毒基因表达, 从而在细胞内实现精细调控[9]. 信号转导最终表现为靶蛋白活化及细胞功能改变. 例如, 胰岛素激活PI3K/Akt途径促进GLUT4转运至细胞膜, 显著增强葡萄糖摄取, 从而调节血糖稳态[10]. 在免疫细胞中, TCR激活可通过NFAT通路引发细胞因子基因转录, 改变免疫应答模式[11].

为了防止信号响应过度或失控, 细胞具备多种信号终止机制. 常见方式包括化学降解、受体内吞降解以及去磷酸化作用[12]. 其中, 化学降解是一种重要的信号终止方式. 例如, 神经信号传递中的乙酰胆碱被突触间隙中的胆碱酯酶快速水解, 从而终止信号[13]. 另一种方式是受体内吞与降解. 例如, G蛋白偶联受体(GPCR)通过β-抑制蛋白介导的受体内吞实现信号终止[14]. 受体酪氨酸激酶(RTK)则通过内吞降解和去磷酸化作用关闭信号通路[15]. 而内吞介导的受体降解通常与两条细胞内主要蛋白降解途径协同作用: 泛素-蛋白酶体途径, 其通过将泛素修饰加到受体或下游信号蛋白上, 标记其为降解底物并被蛋白酶体清除; 自噬-

溶酶体途径, 其通过选择性自噬或内体–溶酶体运输来降解被内吞的受体复合物. 此外, 蛋白磷酸酶通过去除信号蛋白上的磷酸基团, 逆转激酶的活化作用, 确保信号及时关闭. 这些机制共同作用保证了细胞信号转导的精确性和动态平衡[12] (图1).

2.2 主要细胞信号转导途径

细胞信号转导网络是细胞感知并响应外界及内源性刺激的核心分子系统, 通常根据其受体类型和信号传导机制可分为四种主要类型: G蛋白偶联受体(GPCR)介导的通路、酶偶联受体介导的通路、配体门控离子通道介导的通路以及胞内受体介导的通路.

GPCR通路以七次跨膜的受体结构为特征, 能将外界配体结合迅速转化为细胞内的化学信号[17,18]. 配体与受体结合后引发受体构象改变, 促进G蛋白α亚基将GDP置换为GTP, 继而实现α/βγ亚基的解离并激活下游效应酶如腺苷酸环化酶或磷脂酶C等, 进而产生第二信使并触发细胞内级联反应, 最终影响基因表达、代谢或细胞运动[19]. 依据产生的第二信使类型, G蛋白偶联受体的信号转导途径分为AC-cAMP-PKA信号转导途径和PLCβ-IP3/DG信号转导途径.

区别于G蛋白偶联受体信号转导途径, 酶偶联受体的信号传导主要依赖于磷酸化级联与蛋白质分子的相互作用. 例如, RTK激活后可通过 Ras-MAPK级联激活一系列丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 活化的MAPK转位入核并通过磷酸化作用激活多种效应蛋白, 来调控与增殖、分化和存活相关的基因表达[20]; 而TGF-β家族通过其受体的丝氨酸/苏氨酸激酶活性, 借助Smad蛋白的磷酸化与核内复合体形成来实现对发育与组织重建等基因程序的调控.

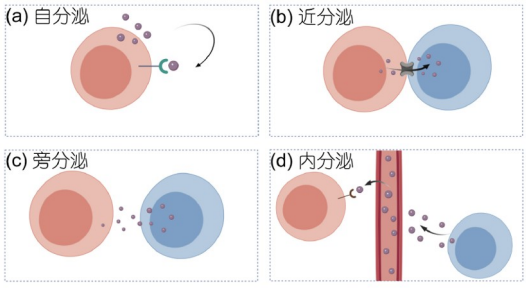


图 1 (网络版彩图) (a~d) 细胞间信号分泌的形式(由BioGDP.com创建[16])

Figure 1 (Color online) (a–d) Forms of intercellular signal secretion (Created with BioGDP.com [16]).

配体门控离子通道则以跨膜通道蛋白为核心, 能够在毫秒级别将化学信号转化为电信号. 典型例子包括谷氨酸受体(AMPA、NMDA受体)和GABA_A受体: 前者在兴奋性突触传递中介导Na^+/Ca^{2+}内流, 触发神经元去极化; 后者则通过Cl^-内流实现快速抑制[21]. 由于其传递速度快、可逆性强, 此类机制在神经网络活动及心肌电生理过程中至关重要.

胞内受体主要分布于细胞质或细胞核, 可直接识别能穿透膜结构的疏水性小分子配体, 如类固醇激素、甲状腺激素和维生素D等. 在配体结合后, 受体构象发生变化, 暴露出DNA结合域. 这一变化使其能够与靶基因启动子或增强子上的激素反应元件(HRE)结合, 进而招募共激活或共抑制复合体, 实现对靶基因转录的精细调节[22]. 由于此类通路作用点直接位于转录调控层面, 其生理效应往往持续较长并涉及广泛的转录重编程.

此外, 某些依赖蛋白水解的信号机制在特定生理与病理过程中也发挥关键作用. 例如, 在Notch通路中, 受体与配体Delta或Jagged结合后, 经ADAM蛋白酶和γ-分泌酶切割释放胞内结构域(NICD), NICD随后进入细胞核调控靶基因[23]; 而NF-κB通路则依赖于刺激诱导其抑制因子IκB经泛素化-蛋白酶体途径降解, 从而释放NF-κB转位入核, 启动炎症相关基因表达[24]. 这些通路虽不属于上述四种分类, 但在胚胎发育、细胞命运决定和免疫炎症应答等生理过程中仍旧不可或缺.

3 研究与操控细胞通讯的技术

3.1 可视化与空间定位

细胞通讯的研究和调控需要对细胞间相互作用进行可视化和空间定位. 可视化技术主要可分为高分辨率成像和化学标记两种类型. 高分辨率成像可通过光学显微和分子探针直接揭示细胞接触点的位置和结构; 化学标记策略则通过催化剂或反应团特异标记相邻细胞, 进而在分子层面捕获相互作用环境; 空间组学技术可结合位置坐标对细胞和分子水平的基因或蛋白组信息进行成像和测序分析[3]. 这些方法共同为深入理解细胞通讯的时空特性提供了强有力的工具.

3.1.1 高分辨率成像技术

荧光显微成像是研究细胞通讯的基础手段之一.

其通过荧光基团标记配体或受体，在细胞接触区域观察信号分子的空间共定位情况. 在免疫学研究中，研究人员常使用支撑平面脂质双层(supported planar lipid bilayer, SLB)模型. 该模型由黏附于玻璃基板的含生物分子的脂质体构成. 通过在SLB中插入携带荧光标签的配体分子，然后使其与活细胞接触，从而实现对配体-受体复合体在细胞界面上组织结构和动力学的实时跟踪[25].

由于传统光学显微镜的衍射极限以及更高的可视化需求，超分辨率显微技术被引入细胞通讯研究. 例如, 随机光学重构显微术(stochastic optical reconstruction microscopy, STORM)通过随机激活并定位可转换的荧光分子，将分辨率提高到纳米级[26]. STORM可通过限制同一时间激发的荧光分子数目，实现单分子位置的精确定位，重建超高分辨率图像. 在神经系统组织切片中，研究者利用三维扩展3D-STORM技术观察神经突触内的神经递质受体和支架蛋白分布，发现未成熟神经突触中存在传统显微镜无法分辨的发育异质性[27]. 这类超分辨成像对研究细胞互作界面上的分子微结构具有显著优势.

针对更特异性成像，还发展了蛋白互补报告策略. 例如，一种跨突触伴侣的GFP重组(GFP reconstitution across synaptic partners, GRASP)方法可在互补的两细胞上分别表达两个非荧光的GFP片段，当细胞紧密接触时，片段互补重组恢复GFP荧光[28]. 研究者利用GRASP在小鼠海马神经元中标记突触前后结构，通过YFP和CFP等多色GRASP扩展，同时检测抑制性和兴奋性突触的分布情况[29]. 这种分子互补和化学发光策略进一步扩展了成像标记的多样性.

由于传统荧光激发波长难以穿透厚组织，因此其在原生组织环境中的深层成像受限. 为解决这一难题, 双光子显微镜应运而生. 该技术利用近红外光波长, 通过同时吸收两个光子来激发荧光，有效降低了光在生物组织中的散射和自发荧光，实现了对活体深层细胞的高分辨率成像[30]. 研究者将荧光标记的T细胞和B细胞注射入小鼠体内，通过双光子显微镜观察淋巴结中的细胞运动及其相互作用，以显示抗原攻击后T细胞运动模式的变化[31]. 另有研究利用双光子显微镜追踪荧光标记的树突状细胞与外源T细胞在小鼠淋巴结中的相遇频率和动力学，为定量分析免疫细胞间相互作用提供了重要工具[32].

3.1.2 化学标记策略

化学标记策略通过在一个细胞表面定位一种催化酶或活性基团, 当两个细胞接触时, 该催化剂被激活并将含有生物素等亲和标签的小分子探针传递给相邻细胞表面的受体或附近分子，实现互作细胞定位和分子成分捕获[3]. 根据标记过程是否依赖催化剂和相邻细胞底物之间的物理相互作用，可将化学标记策略分为接触依赖性和接触非依赖性两大类[3,33].

接触依赖性酶标记依赖于细胞工程或分子融合, 要求标记酶与邻近细胞表面的受体或底物直接接触, 并且标签半径极小，可精准捕获细胞界面上的直接相互作用. LIPSTIC技术是此类策略的经典技术, 将金黄色葡萄球菌Sortase A酶工程融合到抗原呈递细胞表面的CD40L配体上，Sortase A可以催化生物素标记分子与T细胞表面的含五聚甘氨酸受体序列共价结合[34]. 利用LIPSTIC, 研究者揭示了在T细胞启动早期, DC-T细胞间的CD40L介导接触依赖于特定抗原，而在启动后期则抗原依赖性减弱[34]. 随后发展出的基于分选酶的EXCELL方法进一步改进了LIPSTIC，通过设计混杂的Sortase变体，EXCELL无需先验表达特定受体序列，即可在相互作用细胞间传递标记探针，从而捕获更多潜在的配体受体对[35]. 另一种接触依赖性标记是PUP-IT系统, 利用PafA酶和生物素化小鼠Pup底物, 当酶通过化学诱导系统定位在Fos-FRB等细胞表面的结合蛋白处时, 其可将Pup探针共价标记到邻近细胞表面的赖氨酸残基上[36]. 此外，FucoID方法则通过自发将幽门螺旋杆菌α1,3-岩藻糖基转移酶(fucosyltransferase, FT)导入细胞表面，利用FT将GDP-岩藻糖-生物素转移到接触的相邻细胞表面LacNAc受体. 利用抗原刺激的FT标记树突状细胞，FucoID成功鉴定了小鼠肿瘤微环境中内源性肿瘤抗原特异性T细胞，并证实这些标记T细胞具有更强的肿瘤杀伤活性和T细胞激活相关的基因表达谱[37]. 近年来接触依赖性方法持续发展，提升了体内适用性与通用性. 例如, uLIPSTIC将LIPSTIC平台扩展为可在小鼠器官中普适记录细胞间接触，并可与单细胞转录组学联合使用以描绘组织内相互作用谱系，显著提高了体内互作映射的可行性与生物学解释力[38]; QM-ID通过意向性生成可扩散的甲基醌中间体, 将标记半径扩展到细胞尺度，从而补足传统纳米级邻近标记在组织尺度记录空间组织关联的不足[39]; Gal-

Tag提出了原位生成标记策略, 以减少对外加标记分子或先验受体序列的依赖, 从而提高在三维组织和原位实验中的可操作性[40].

接触非依赖性邻近标记则利用扩散性的活性自由基标记相互作用细胞的邻近分子区域. 此类策略通常将工程酶或催化剂固定于一个诱饵细胞表面, 在有生物素探针和活化剂存在时, 催化剂产生短寿命自由基并扩散, 标记环境内的蛋白质[41]. 此类策略中, 工程化的近邻酶APEX可在过氧化氢作用下将生物素化苯酚转化为半衰期极短(≈100 μs)的苯氧基自由基, 对邻近的酪氨酸和电子丰富残基进行快速标记[42]. 例如, 将APEX2连接到神经突触前或突触后特定膜蛋白, 可以在过氧化氢存在时高效标记并鉴定突触邻近的蛋白质, 从而绘制神经突触的蛋白组图谱[43]. 此外, BioID方法通过BirA连接酶突变体BirA*使近端蛋白生物素化, BirA*在ATP存在下催化生物素转化为活性生物素-AMP, 将其转移并共价结合到邻近细胞表面蛋白的赖氨酸残基上[44]. APEX和BioID等方法产生的扩散半径虽较小(<20 nm), 但仍超出直接接触的界面, 可揭示细胞接触区域内丰富的蛋白质网络[45]. 近年来, 光催化邻近标记技术快速涌现并显著增强了时空可控性与组织适用性. 例如, PhoXCELL利用光催化诱导的标记实现对抗原特异性T细胞的高时空识别与捕获, 适合与免疫原性分析结合[46]; PhoTag通过可见光活化的黄素类光催化剂产生短寿命的苯氧基自由基以实现靶向标记, 适用于可见光可达的体外及部分组织样本的瞬时接触捕获[47]; CAT-Cell提出基于光触发的甲基醌去保护策略, 实现对肿瘤细胞T细胞相互作用的敏感分析[48]; CAT-Cell后续扩展的CAT-Tissue将该思想移植到深红和近红外光催化体系, 以提高组织穿透性, 在原位组织切片中实现快速高分辨率标记[49]; CIN-TER-seq将光催化化学捕获与高通量测序联用, 实现在活体组织中捕获物理接触细胞并进行多模态测序分析, 适合研究体内肿瘤与免疫等复杂微环境的相互作用[50].

总体而言, 不同化学标记策略在标记半径、时空分辨率、通量、依赖基因改造的程度及原位应用可行性等方面各具特点. 接触依赖性酶标记具有更高的接触特异性和空间分辨力, 能够精准捕获受体-配体或膜接触事件, 适用于研究高特异性的细胞互作与局部信号传导, 但其时间分辨率有限, 且通常依赖基因工程表达. 接触非依赖性的化学或光催化标记方法则具备更高的时间分辨率与应用广度, 可在亚秒级时间尺度上捕获短暂或动态相互作用, 并在光触发体系中兼具组织穿透与体内可用性优势, 适用于复杂微环境下的通讯网络绘制. 部分基于小分子探针的策略无需基因修饰即可实现高通量邻近标记, 但特异性相对较低. 从应用场景来看, 接触依赖性标记更适用于膜受体配对、免疫突触及局部信号复合体研究; 而接触非依赖性标记更适合动态过程监测、高通量通讯谱绘制及体内原位分析. 综上, 两类策略在空间精度、时间控制与通量性能方面形成互补, 未来通过多策略集成或混合体系设计, 有望在动态捕获能力与体系适用性之间实现更优平衡(图2).

3.1.3 空间组学技术

空间组学技术结合位置坐标信息对细胞及分子层面进行多组学分析, 为研究细胞通讯提供了宏观组织和微观分子并重的视角.

空间转录组学旨在原位检测组织切片中各点或单细胞的基因表达. 例如, 多重误差容错原位杂交(multiplexed error-robust fluorescence *in situ* hybridization, MERFISH)技术利用大量针对目标RNA的荧光探针, 能够同时定量检测千余种转录本在单个细胞内的空间分布[51]. MERFISH具有高特异性和高灵敏度, 并已被

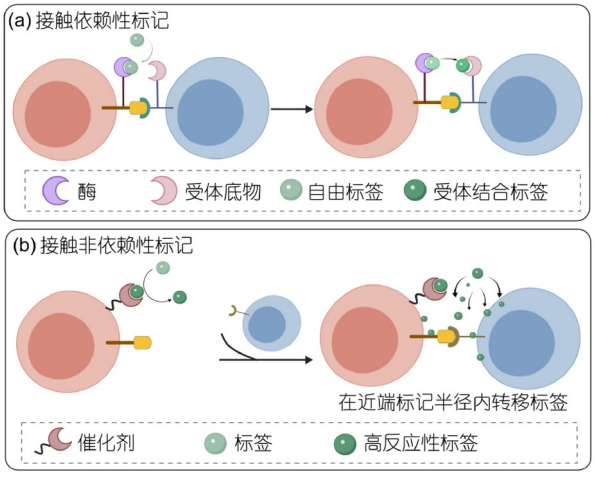


图 2 (网络版彩图) (a, b) 接触依赖性与非接触依赖性化学标记策略的原理示意图(由BioGDP.com创建[16])

Figure 2 (Color online) (a, b) Schematic illustration of contact-dependent and non-contact-dependent chemical labeling strategies (Created with BioGDP.com [16]).

用于构建大脑皮层等复杂组织的空间细胞图谱[52]. 此外, seqFISH+等其他原位测序和成像技术也在不断推进空间分辨率和通量的提升[53].

空间蛋白质组学技术通过高维显微成像分析组织中蛋白质的空间分布. 在此领域, 免疫荧光和质谱成像技术得到了广泛应用[54]. 例如, CODEX技术通过将每种抗体与独特的寡核苷酸条码共价连接, 循环利用互补条码探针进行多轮荧光成像, 从而在单个组织样本中同时检测数十种蛋白[55]. Cell DIVE技术采用类似的循环免疫荧光染色和图像漂白策略, 对同一切片进行多轮标记, 逐步构建多色蛋白质空间图谱[56]. GeoMx DSP空间多组学技术则进一步突破了单次检测蛋白种类的限制, 可在单组织切片上进行数百种蛋白和全转录组的空间分型, 这种空间多组学策略同时捕获RNA和蛋白的空间信息, 显著增强了对细胞类型、状态及空间相互作用网络的理解[57].

综上所述, 细胞通讯研究中可视化与定位技术涵盖了从亚细胞到组织尺度的多种手段. 高分辨率成像技术能够实时观测细胞接触界面及微结构特征; 化学标记策略则利用酶促或化学反应精确标记相互作用细胞及其邻近分子; 空间组学方法通过原位成像与测序揭示细胞间通讯在组织图景中的整体分布. 不同技术各有优劣, 综合应用有助于系统解读细胞通讯的分子机制和时空特性.

3.2 生信/AI辅助预测/分析细胞间通讯

细胞-细胞通讯是多细胞生物体实现协同功能的基础. 然而, 传统实验方法如免疫荧光染色、FRET、共聚焦显微等, 通量有限, 难以系统解析组织中复杂多样的信号网络. 近年来, 随着单细胞转录组(scRNA-seq)与空间转录组技术的突破, 以及计算能力的飞速提升, 各类高通量、基于算法的细胞通讯推断方法应运而生.

3.2.1 基于配体-受体推断的经典计算模型

最常见的策略是基于配体-受体(ligand-receptor, LR)对的共表达分析[58~62]. 研究者首先从文献和数据库(如CellPhoneDB、CellChat等)收集高可信度的LR对名单, 随后在单细胞或细胞亚群层面, 量化发送细胞中配体基因的表达与接收细胞中受体基因的表达富集, 进而计算细胞类型之间潜在的相互作用强度. 这类方法直观且易于实现, 已有多种成熟工具可供使用[59,60,62]; 但其前提假设——mRNA丰度能够充分反映分泌蛋白水平及受体活性——往往忽略了转录后剪接、翻译后修饰、分泌动力学及受体下游调控等生物学复杂性[63,64].

3.2.2 基于下游转录效应驱动的动态响应模型

为弥补仅靠LR共表达的局限性, 另一类方法将重点转向配体-受体作用下游的转录响应. 它们借助先验信号通路图谱(如KEGG[65]、Reactome[66])或大规模细胞因子刺激实验[67]得到的基因表达签名, 构建从配体通过受体到靶基因的定量网络. 例如, NicheNet综合LR相互作用、信号传递拓扑与转录因子-靶基因关系, 评估特定配体对候选靶基因的调控潜能, 从而揭示更具功能指向性的通讯事件[68]. 此类模型能够更准确地捕捉信号转导后的分子效应, 但在很大程度上依赖于通路数据库的完整性与网络结构的偏好性.

3.2.3 多组学数据整合分析

除了传统的单细胞转录组数据, 整合其他多组学数据已成为提高细胞通讯分析准确性的重要发展方向. 空间转录组(spatial transcriptomics)通过提供每个细胞在组织切片上的精准坐标, 使得通讯推断能够结合空间接近性进行筛选. 基于细胞类型标注与空间邻近度, 研究者可首先锁定潜在交互细胞对, 再在这些细胞对中进行LR共表达或下游效应分析, 从而显著提升预测准确性[64]. 此外, 高分辨率空间技术还可直接可视化配体与受体mRNA的共定位区域, 直观展示信号传递的“发源地”[69,70]. 尽管受限于空间分辨率、二维投影偏差和细胞分割误差, 空间组学的应用仍为还原真实组织微环境中的通讯网络提供了重要视角.

同时, 代谢组学的整合也是近年来的热点. 除了蛋白-蛋白相互作用外, 细胞还可通过代谢物、外泌体、小分子等介质开展通讯[64,71]. 当前已有研究尝试基于转录组数据推断代谢通路活性, 并模拟代谢物驱动的细胞-细胞信号[72,73]; 但因代谢网络复杂、酶活性受多层次调控, 此类方法的准确性尚待提升. 未来, 通过将高通量代谢组学与单细胞/空间转录组深度融合, 并引入多模态AI模型, 有望实现对免疫微环境中代谢通讯网络的全面解析.

尽管基于配体-受体共表达、下游转录效应与多

组学整合的方法在细胞通讯研究中应用广泛，但仍存在若干关键局限. 例如，多数方法基于转录本丰度进行推断，因而难以反映转录后修饰、蛋白质活性或分泌动力学及受体活化态；信号通路的冗余与配体受体异构性也会带来较高假阳性率；此外，单细胞与空间转录组的零膨胀、批次效应、细胞分割与分辨率限制，会影响对真实近邻关系与配体-受体共定位的判断. 鉴于这些限制，研究需要将计算推断与多模态实测数据及必要的实验验证结合，并采用严格对照与方法间交叉验证以提高结论可靠性.

3.3 模拟生理环境的体外模型

细胞间通讯通过信号分子、受体-配体互作及电生理通道等机制维持组织稳态与病理响应. 传统二维培养因缺乏三维结构和动态微环境，难以模拟体内复杂通讯[74]. 近年来，伴随着干细胞技术、材料工程与微纳加工手段的发展，类器官(organoids)与微流控芯片(microfluidic chips)等体外三维模型逐渐兴起，为研究细胞通讯提供了更具生理相关性的体外模型[75].

3.3.1 类器官模型

类器官由成体干细胞、胚胎干细胞或诱导多能干细胞在三维条件下自组织形成，保留多种细胞类型及其空间构型. 相较于二维培养，类器官不仅在组织结构上更加接近体内原型，而且保留了多种细胞类型之间的空间构型与功能分化，是研究细胞通讯的重要体外模型. 其优势主要体现在三个方面.

首先是再现三维组织结构与局部环境，通过模拟体内的空间布局和局部浓度梯度，研究细胞空间依赖性发育过程. 近期研究人员利用肠道类器官重现了tuft细胞的分化轨迹，揭示了微环境因子在阶段性分化事件中的作用[76]；其次是直观呈现细胞间的直接交流与免疫互作. 研究者可在接近体内的条件下研究细胞间信号传递与免疫调控，解决了传统模型难以模拟复杂细胞交互的问题；最后，类器官还可以模拟生理流体环境对细胞代谢与药效的影响，通过引入内皮细胞来模拟血-组织交换或流体动力，并对细胞代谢、发育和药效进行评估. 例如，血管化肺/肠道类器官可用于研究器官特异性血管生成及其对组织功能的调控[77]. 总之，类器官的自组织结构与多谱系并存特性，使其成为研究细胞通讯的更具生理相关性的体外平台.

3.3.2 微流控技术与器官芯片

微流控芯片(microfluidic chips)是一类利用微米尺度通道控制流体运动、形成稳定梯度或动态环境的生物工程平台，其可在时空维度上精确调控细胞所处的物理化学条件, 模拟体内动态信号传递过程.

在典型应用中，微流控平台能够在细胞尺度上重现信号梯度、流速和剪切力等动态物理环境[78]. 例如, 通过并排通道分隔不同细胞群体，利用可控的化学梯度或流动条件诱导特定的趋化响应，从而观察免疫细胞向肿瘤细胞或内皮细胞迁移以及通讯的全过程[79]. 此外, 在保持各类细胞分区的同时, 微流控系统还可让细胞进行可控的信号交换，结合实时成像和在线传感器，可以同步监测分泌物变化、电生理活动和形态学等信息, 揭示通讯事件的时间顺序与路径依赖性[80].

近年来，器官芯片(organ-on-chip)的发展将微流控与三维细胞模型相结合，扩展了单纯二维微流控的应用, 模拟更复杂组织界面与功能单元. 例如, 肺泡芯片可复现气体交换界面与炎症反应[81]，肠道芯片则可模拟上皮屏障与免疫细胞之间的互作，为感染、药物应答和免疫激活等多细胞信号协调过程的研究提供平台[82]. 此外, 由于微流控技术有微量操作特性, 因此可最大限度地减少珍贵样本浪费, 充分发挥其研究价值.

尽管类器官与器官芯片显著提升了体外模型的生理相关性, 但仍面临若干技术挑战: 类器官存在较大的批次间变异与成熟度差异，且通常缺乏完备的血管与神经元网络, 限制了其在药代动力学、免疫-血管互作与神经调控研究中的可迁移性；微流控与器官芯片虽然能模拟流体动力学与界面功能，但在长期培养、标准化制造与跨平台可重复性方面仍有待解决. 为解决这些问题，后续研究将更倾向于通过多细胞共培养、内皮化或神经化策略、可控的灌流培养与严格的质量控制流程来提高模型一致性与生理功能.

3.4 细胞通讯的工程化调控

合成生物学(synthetic biology)可利用工程化方法设计和构建具有特定功能的遗传元件、细胞器或细胞系统. 与依赖天然信号通路的观测方式相比, 该方法允许在实验中主动设计细胞通讯的输入、处理和输出模块, 从而实现对复杂细胞行为的可控调节[83].

目前，合成生物学在调控细胞通讯中的核心策略主要包括构建人工受体系统、合成转录调控网络与多细胞逻辑电路[84]. 以合成受体(如SynNotch、CAR)为代表的信号感知元件，可使细胞在识别到特定外部信号后, 激活自定义的响应路径[85]. 例如, SynNotch系统可根据细胞表面识别的配体类型，引导下游转录因子的表达，从而实现对基因表达的可控开关[86]. 此类系统已被广泛应用于肿瘤免疫、组织工程以及干细胞定向分化等领域[87]. 在更复杂的调控中，研究者会引入逻辑门(如AND、OR、NOT)和反馈调控机制，使细胞仅在满足特定多条件组合的情况下才激活通讯反应[88]. 例如，通过构建双抗原识别的AND逻辑CAR-T系统(如SynNotch-CAR级联回路)，T细胞仅在肿瘤细胞同时表达两种抗原时才被激活，从而显著降低了对正常组织的脱靶效应[89].

合成生物学还可辅助构建人工细胞间通讯通路, 通过合成配体-受体对在不同细胞间建立可调控的信号网络. 例如, 研究者已成功构建可互相激活的细胞群体，通过胞外分泌的小分子或信号蛋白实现细胞合作、自组织与群体决策.

综上，合成生物学不仅实现细胞通讯的工程化控制，更为靶向细胞通讯的临床治疗提供了可编程的解决方案.

4 病理状态下的细胞通讯异常及干预策略

4.1 化学调控失衡是细胞通讯异常的核心驱动因素

细胞通讯依赖精确的化学调控来维持生理稳态并适应外界刺激. 而在疾病状态下，从信号分子异常产生、受体识别与激活机制紊乱到胞内信号酶系统功能障碍的级联化学失衡，是介导多种病理过程发生的关键致病机制.

信号分子的产生异常往往是病理级联反应的起点. 例如, 在内毒素血症中, RNA去甲基化酶FTO下调导致IL-6和TNF-α mRNA的m^6A修饰增强, 从而提高转录本稳定性与翻译效率，促使炎症因子的持续高表达[90,91]. 此外，非编码RNA(如lncRNA、circRNA)可作为信号分子在疾病状态下异常富集，通过结合蛋白或竞争性吸附miRNA形成“非经典通讯轴”，近年在肿瘤代谢重编程中日益重要[92]. 其次，受体识别与激活的化学异常显著影响信号传递精度. EGFR、TGFβR等跨膜受体的活化不仅依赖配体结合，还需N-糖基化、O-GlcNAc修饰及泛素化等化学修饰来调节其构象与膜定位[93,94]. EGFR N-糖基化模式的改变可影响其二聚化、配体亲和力及下游信号敏感性；而EGFR L858R等突变则可在缺乏配体的情况下持续激活PI3K-Akt通路, 促进肿瘤细胞无限增殖[95]. 在神经系统疾病中，NMDA受体和mGluR的磷酸化或酰化失衡会削弱突触可塑性和记忆形成[96]. 最后，胞内信号酶系统的功能障碍是细胞通讯紊乱的“放大器”. PIK3CA突变可导致PI3K过度激活, 持续磷酸化Akt并上调mTOR信号[97]；KRAS/HRAS等RAS家族突变广泛存在于多种实体瘤中，使MAPK级联无法终止[95]；而SIRT1、AMPK等能量感应酶在氧化应激或营养过剩时的活性下降, 与代谢疾病的发生密切相关[98].

细胞通讯异常的另一个层面是微环境化学因素的调控失衡. 微环境的化学因素，如氧化还原状态、pH、信号分子浓度梯度等，显著调节细胞通讯的精度与方向性. 过量活性氧(ROS)可通过巯基氧化、羧基化及硝化等修饰改变关键信号蛋白(如PTEN、NF-κB、Smad2/3)的构象与活性. 在肺纤维化中, TGF-β通过诱导ROS生成并抑制抗氧化系统，反过来ROS又促进TGF-β激活, 形成正反馈环路, 驱动成纤维细胞活化与胶原沉积[99]. 此外，跨通路异常互作也是通讯紊乱的重要维度. 肿瘤细胞中，NF-κB与HIF-1α相互激活, 通过调节ROS与代谢基因形成自我强化回路[100]; TGF-β与Notch通路在免疫微环境中协同诱导肿瘤相关巨噬细胞向M2型极化, 增强免疫抑制[101]. 综上所述, 细胞通讯环节中的化学异常是多种疾病(如肿瘤、代谢性疾病、神经退行性疾病和自身免疫病)发生的系统性病变基础. 因此, 靶向细胞通讯进行治疗在临床疾病干预中具有重要意义.

4.2 靶向细胞通讯治疗疾病的化学干预方法

针对细胞通讯异常的化学干预已成为多种疾病精准治疗的重要方向，这些策略不仅在基础研究中得到了验证，也在临床和转化研究中不断推进. 依据干预作用的层级不同, 可将现有方法归纳为以下4类.

4.2.1 分子尺度的干预策略

分子层面的干预主要通过治疗性抗体和小分子化合物直接调控信号分子的活性或受体功能，以实现病

理性通讯的阻断与重塑.

在抗体药物中, 其化学结构直接决定其生物学功能. 治疗性抗体通常由可变区(Fab)与恒定区(Fc)两部分组成, 其中Fab区负责识别特异性抗原, 而Fc区则通过与效应分子或细胞受体的相互作用介导多层次的免疫调节. Fc段能够与Fcγ受体或补体C1q结合, 从而触发抗体依赖的细胞毒作用(ADCC)和抗体依赖的细胞吞噬作用(ADCP), 促进效应免疫细胞清除靶细胞, 并通过细胞间信号交流实现免疫微环境的动态重塑. 这一结构-功能耦合关系充分体现了抗体药物作为化学干预分子的系统性调控潜力. 以托珠单抗(Tocilizumab)为例, 该药是一种靶向IL-6受体的中和性单克隆抗体, 其Fab区通过阻断IL-6/STAT3信号轴抑制炎症反应并恢复免疫稳态, 而Fc区可介导ADCC与ADCP效应, 从而在炎症或免疫紊乱状态下促进病灶清除与免疫通讯平衡的恢复. 该药已广泛应用于类风湿性关节炎及CAR-T细胞治疗相关的细胞因子释放综合征[102,103]. 除中和性抗体外, 受体靶向抗体是另一类重要的化学干预形式. 曲妥珠单抗(Trastuzumab)可特异性识别HER2受体的胞外结构域, 抑制其二聚化与下游PI3K/Akt信号激活, 并通过免疫效应细胞介导的ADCC作用清除肿瘤细胞, 从而显著延长HER2阳性乳腺癌患者的生存期[104]. 此外, 配体陷阱(ligand trap)策略通过可溶性受体或融合蛋白竞争性结合配体, 从而削弱病理信号的传递. Aflibercept是一种VEGF受体融合蛋白, 可高亲和力结合VEGF-A/B和PlGF, 有效抑制新生血管形成, 已在转移性结直肠癌与眼科疾病治疗中取得显著疗效[105].

在小分子药物方面, 激酶抑制剂通过竞争ATP结合位点实现对信号传导的化学阻断. Alpelisib作为选择性PI3Kα抑制剂, 在PIK3CA突变型乳腺癌患者中显著改善了无进展生存期[106,107]. 相比之下, Sotorasib (AMG 510)代表了基于共价化学反应的新型干预思路. 该药物通过其丙烯酰胺基团与KRAS G12C突变残基Cys12形成不可逆共价键, 将KRAS锁定于GDP结合的失活状态, 进而抑制MAPK级联信号. 这种基于特定化学反应位点的共价抑制机制体现了化学干预在分子识别与反应持久性方面的独特优势[108].

4.2.2 核酸与基因尺度的干预策略

在转录后或基因层面对病理信号进行干预, 是从源头阻断异常通讯的有效方式. 反义寡核苷酸(ASO)和小干扰RNA(siRNA)可特异性结合异常信号分子的mRNA, 诱导其降解或阻断翻译. 例如, Nusinersen作为反义寡核苷酸, 通过调节SMN2外显子7剪接, 提高SMN蛋白水平, 在脊髓性肌萎缩症(SMA)治疗中显著改善患者运动功能[109]. 在基因编辑领域, CRISPR/Cas9系统已被用于校正驱动性突变, 从根本上恢复正常信号传导. 例如, 体外利用CRISPR修复EGFR突变已在非小细胞肺癌模型中逆转不依赖配体的持续信号传导[110], 为未来体内基因修复奠定基础.

4.2.3 细胞尺度的干预策略

细胞层面的化学干预旨在通过免疫细胞与工程化细胞的功能重塑来恢复或重建异常的细胞信号通讯网络, 从而实现精确调控与疾病逆转. 在免疫细胞方向, T细胞、自然杀伤(NK)细胞及树突状细胞可通过基因或化学修饰获得新的识别与效应能力, 从而强化其在病理环境中的信号响应与免疫调节功能. 其中最具代表性的策略是嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法. 该技术通过改造患者自体T细胞, 使其表达特异性识别肿瘤抗原的嵌合抗原受体, 不仅能直接杀伤肿瘤细胞, 还可重塑肿瘤微环境的免疫通讯网络. Tisagenlecleucel作为首个获批的CAR-T产品, 在1159名复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或高级别B细胞淋巴瘤(HGBCL)患者中整体反应率为59.5%, 完全缓解率为44.5%, 显示出持久有效的疗效[111]. 此外, 工程化干细胞可通过分泌治疗性因子改善局部微环境, 如合成Notch受体驱动CAR-T细胞通过在肿瘤局部分泌IL-2, 显著增强T细胞浸润和肿瘤清除, 改善实体瘤免疫抑制微环境, 达到治疗肿瘤的目的[112].

4.2.4 系统与材料尺度的干预策略

系统与材料尺度的干预策略旨在跨越单一分子或细胞层面的局限, 通过材料工程、信号网络整合与多疗法协同实现对复杂病理环境的整体化调控. 其中, 化学材料技术旨在通过物理化学手段提高药效与疗效, 而多靶点及多疗法联合策略则在信号通路与治疗层面进行多维协同, 实现系统层面的整体干预.

在物理化学层面, 化学材料技术通过精准递送和微环境重塑实现药效的时空可控分布. 在靶向递送方面, 多种微环境响应性材料, 可根据病灶特异性理化

信号(pH、氧化还原状态、酶活性等)实现药物的时空精准释放. 例如通过构建pH 响应性纳米颗粒, 在肿瘤酸性微环境下快速释放阿霉素(doxorubicin), 显著提高了药物在肿瘤部位的积累与治疗效果[113]. 此外, 在微环境重塑方面, 化学材料不仅是药物的载体, 更可以直接参与到调控过程中. 例如, 有研究团队设计了一种内部包含阿霉素(DOX)和三价铁(Fe^{3+})的谷胱甘肽(GSH)响应性纳米颗粒, 当该纳米颗粒进入高GSH的肿瘤微环境后, 会被触发解体. 在此过程中, GSH被消耗, 削弱了肿瘤的抗氧化防御; 同时, Fe^{3+}被还原为二价铁(Fe^{2+}), 催化芬顿反应产生大量活性氧(ROS), 进而诱导铁死亡. 与此同时, 同步释放的DOX还诱导细胞凋亡, 从而通过多重机制协同杀伤肿瘤细胞[114]. 然而, 纳米递送材料的临床转化前还面临若干现实障碍: 材料的长期生物相容性、体内代谢途径与潜在免疫原性都需通过系统性体内评价确证; 此外, 制备工艺的可规模化、批次一致性以及稳定性与可制造性, 也是实现工业化和临床应用的关键门槛. 因此, 纳米材料的广泛临床应用仍需通过系统性研究加以解决.

在信号网络层面, 多靶点联合治疗策略主要包括针对同一信号通路的串联式阻断和针对不同通路的并联式协同. 前者如达拉非尼与曲美替尼联合靶向MAPK通路中的BRAF和下游MEK激酶, 通过垂直双重阻断, 避免单用BRAF抑制剂因反馈机制重新激活下游信号导致的耐药问题, 实现更持久的疗效[115]. 并联式协同则通过同时激活不同通路放大疗效. 例如, 在非小细胞肺癌中, MEK抑制剂与化疗的联合能促使肿瘤细胞分泌CXCL10, 吸引$CD8^+$T细胞, 进而联合抗PD-1/PD-L1抗体实现三联增效[114]. 此外, 多特异性抗体如Amivantamab可同时阻断EGFR与MET信号, 实现跨通路网络层面的协调调控[116].

在疗法层面, 不同干预模式间的科学整合正在临床上发挥越来越重要的作用. 例如治疗性抗体在缓解免疫相关毒副作用的同时, 通过抑制JAK-STAT3信号增强$CD8^+$T细胞功能, 从而增强抗PD-1联合免疫治疗的疗效并重塑肿瘤免疫图谱[117]. 同时, 利用智能递送系统将不同作用机制的药物共封装, 也能实现递送层面的协同.

总之, 系统与材料尺度的化学干预为重塑病理性细胞通讯网络提供了广阔空间. 但如何科学联用实现疗效增益以及降低毒副作用始终是临床治疗的重要挑战.

综上所述, 尽管目前已有多种靶向细胞通讯的疗法应用于临床, 但仍面临诸多挑战. 首先, 特异性与脱靶问题仍旧突出; 其次, 单一通路抑制易被信号网络补偿而产生耐药性. 未来, 若将现有疗法进一步与先进的化学技术相结合, 或许有望开发出更有效可控的靶向细胞通讯治疗疾病的手段.

5 总结与展望

本综述聚焦细胞复杂系统中细胞通讯的化学与生物医学交叉前沿, 通过系统阐述细胞通讯的调控机制、技术工具以及病理干预策略, 为多细胞通讯提供全面的视角. 细胞通讯作为生命系统的核心网络, 其化学基础为精准医学干预奠定分子靶点, 而跨学科融合正在拓展我们对多细胞通讯系统复杂性的认知. 当前细胞通讯研究虽已取得显著进展, 但仍面临关键瓶颈, 包括多组学数据整合的计算复杂性、基础发现向临床转化的障碍, 以及新兴技术中的安全与伦理问题. 这些挑战亟待通过化学、生物与医学的协同创新予以突破. 未来, 细胞通讯研究将聚焦以下三大方向.

首先是基因编辑、合成生物学和化学材料的临床应用深化. 以CRISPR技术为代表的基因编辑已被用于重编程细胞信号通路, 进而提升CAR-T等免疫疗法的效能, 例如敲除免疫检查点分子来增强抗肿瘤活性, 而高保真编辑系统如碱基编辑器则减少了脱靶风险[118]. 与此同时, 合成生物学赋予细胞通讯可编程特性, 例如引入逻辑门的CAR-T可在特定条件下激活, 缓解细胞因子风暴. [119]此外, 光遗传学作为重要的合成生物学工具, 可通过基因工程在细胞内表达对光敏感的蛋白, 借助光信号靶向调控细胞通讯, 实现了对神经系统和肿瘤等疾病的时空特异性干预, 提升非侵入性精准医学潜力[120]. 同时, 递送系统与化学材料的进步, 如脂质纳米颗粒、聚合物载体及智能响应材料等, 显著提高了药物在病灶区域的时空可控释放能力.

其次, 人工智能与生物信息学的融合正加速实现基于细胞通讯的个性化医疗预测. 通过整合单细胞多组学数据, AI可以识别患者特有的通讯网络扰动模式, 发现新的生物标志物并预测药物响应. 然而, 现有模型仍受限于跨样本单细胞数据对齐的困难和推断过程中

的高假阳性率，未来将通过结合数据插补算法和高置信度数据库来提高预测稳健性，并利用空间组学与高通量成像技术为模型提供真实验证数据[33].

最后，研究技术本身也需要进一步革新以适应更深层次的细胞通讯研究需求. 在体外模型方面，器官芯片技术正发展为能够模拟多脏器间复杂细胞通讯网络的“人体芯片”系统[121]. 同时，迫切需要发展更多能在生理环境下实时追踪细胞通讯全过程的新型探针与成像技术，为理解细胞通讯及疾病发生机制提供更坚实的实验依据.

综上, 化学、生物与医学的深度交叉融合, 正在从根本上推动我们对多细胞复杂系统的认知，更加速了其向临床应用的转化，为人类攻克重大疾病提供了新的策略与方向.

参考文献

1 Nair A, Chauhan P, Saha B, Kubatzky KF. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3292
2 Su J, Song Y, Zhu Z, Huang X, Fan J, Qiao J, Mao F. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 196
3 Bechtel TJ, Reyes-Robles T, Fadeyi OO, Oslund RC. *Nat Chem Biol*, 2021, 17: 641–652
4 Heldin CH, Lu B, Evans R, Gutkind JS. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8: a005900
5 Tao H, Zhang Y, Chen W, Chen Z, Xu Y, Li H, Zhou L, Han J, Deng X, Li L, Chen G, Luo C. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 777–784 (in Chinese) [陶泓儒, 张元元, 陈文韬, 陈子墨, 徐颖, 李昊, 周璐, 韩记昌, 邓贤明, 李林, 陈国强, 罗成. 中国科学: 化学, 2025, 55: 777–784]
6 Armingol E, Officer A, Harismendy O, Lewis NE. *Nat Rev Genet*, 2021, 22: 71–88
7 Fillebeen C, Lam NH, Chow S, Botta A, Sweeney G, Pantopoulos K. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7773
8 Ottensmeyer FP, Beniac DR, Luo RZT, Yip CC. *Biochemistry*, 2000, 39: 12103–12112
9 Horvath CM. *Sci STKE*, 2004, 2004: tr8
10 Chang YC, Chan MH, Yang YF, Li CH, Hsiao M. *Cancer Lett*, 2023, 563: 216179
11 Hogan PG. *Cell Calcium*, 2017, 63: 66–69
12 Ligeti E, Csépányi-Kömi R, Hunyady L. *Acta Physiologica*, 2012, 204: 469–478
13 Silman I, Sussman JL. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5: 293–302
14 Moo EV, van Senten JR, Bräuner-Osborne H, Møller TC. *Mol Pharmacol*, 2021, 99: 242–255
15 Margiotta A. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 6342
16 Jiang S, Li H, Zhang L, Mu W, Zhang Y, Chen T, Wu J, Tang H, Zheng S, Liu Y, Wu Y, Luo X, Xie Y, Ren J. *Nucl Acids Res*, 2025, 53: D1670–D1676
17 Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3: 639–650
18 Xu P, Hu JC, Gao YT, Wen X, Cao YT, Guo ZF, Yi W, Yang F, Li YZ, Dang YJ, Zhang Y. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 877–891 (in Chinese) [徐萍, 胡骏驰, 高玉婷, 文鑫, 曹玉婷, 郭祖奉, 易文, 杨帆, 李亦舟, 党永军, 张岩. 中国科学: 化学, 2025, 55: 877–891]
19 Calebiro D, Koszegi Z, Lanoiselée Y, Miljus T, O’Brien S. *Physiol Rev*, 2021, 101: 857–906
20 Molina JR, Adjei AA. *J Thoracic Oncol*, 2006, 1: 7–9
21 Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R. *Pharmacol Rev*, 2010, 62: 405–496
22 Evans RM, Mangelsdorf DJ. *Cell*, 2014, 157: 255–266
23 Kopan R, Ilagan MXG. *Cell*, 2009, 137: 216–233
24 Hayden MS, Ghosh S. *Cell Res*, 2011, 21: 223–244
25 Groves JT, Dustin ML. *J Immunol Methods*, 2003, 278: 19–32
26 Rust MJ, Bates M, Zhuang X. *Nat Methods*, 2006, 3: 793–796
27 Dani A, Huang B, Bergan J, Dulac C, Zhuang X. *Neuron*, 2010, 68: 843–856
28 Feinberg EH, VanHoven MK, Bendesky A, Wang G, Fetter RD, Shen K, Bargmann CI. *Neuron*, 2008, 57: 353–363
29 Macpherson LJ, Zaharieva EE, Kearney PJ, Alpert MH, Lin TY, Turan Z, Lee CH, Gallio M. *Nat Commun*, 2015, 6: 10024
30 Stein JV, F. Gonzalez S. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139: 12–20
31 Miller MJ, Wei SH, Parker I, Cahalan MD. *Science*, 2002, 296: 1869–1873

32 Miller MJ, Hejazi AS, Wei SH, Cahalan MD, Parker I. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 998–1003

33 Armingol E, Baghdassarian HM, Lewis NE. *Nat Rev Genet*, 2024, 25: 381–400

34 Pasqual G, Chudnovskiy A, Tas JMJ, Agudelo M, Schweitzer LD, Cui A, Hacohen N, Victora GD. *Nature*, 2018, 553: 496–500

35 Ge Y, Chen L, Liu S, Zhao J, Zhang H, Chen PR. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 1833–1837

36 Liu Q, Zheng J, Sun W, Huo Y, Zhang L, Hao P, Wang H, Zhuang M. *Nat Methods*, 2018, 15: 715–722

37 Liu Z, Li JP, Chen M, Wu M, Shi Y, Li W, Teijaro JR, Wu P. *Cell*, 2020, 183: 1117–1133.e19

38 Nakandakari-Higa S, Walker S, Canesso MCC, van der Heide V, Chudnovskiy A, Kim DY, Jacobsen JT, Parsa R, Bilanovic J, Parigi SM, Fiedorczuk K, Fuchs E, Bilate AM, Pasqual G, Mucida D, Kamphorst AO, Pritykin Y, Victora GD. *Nature*, 2024, 627: 399–406

39 Zhang X, Tang Q, Sun J, Guo Y, Zhang S, Liang S, Dai P, Chen X. *Sci Adv*, 2023, 9: eadg6388

40 Yao Y, Jia R, Liu C, Wang H, Li T, Zheng X, Zhong T, Feng N, Sun J, Li K, Xie R, Ding L, Yan C, Ding L, Ju H. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202407109

41 Qin W, Cho KF, Cavanagh PE, Ting AY. *Nat Methods*, 2021, 18: 133–143

42 Rhee HW, Zou P, Udeshi ND, Martell JD, Mootha VK, Carr SA, Ting AY. *Science*, 2013, 339: 1328–1331

43 Loh KH, Stawski PS, Draycott AS, Udeshi ND, Lehrman EK, Wilton DK, Svinkina T, Deerinck TJ, Ellisman MH, Stevens B, Carr SA, Ting AY. *Cell*, 2016, 166: 1295–1307.e21

44 Roux KJ, Kim DI, Raida M, Burke B. *J Cell Biol*, 2012, 196: 801–810

45 Samavarchi-Tehrani P, Samson R, Gingras AC. *Mol Cell Proteomics*, 2020, 19: 757–773

46 Liu H, Luo H, Xue Q, Qin S, Qiu S, Liu S, Lin J, Li JP, Chen PR. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 5517–5526

47 Oslund RC, Reyes-Robles T, White CH, Tomlinson JH, Crotty KA, Bowman EP, Chang D, Peterson VM, Li L, Frutos S, Vila-Perelló M, Vlerick D, Cromie K, Perlman DH, Ingale S, Hara SDO, Roberts LR, Piizzi G, Hett EC, Hazuda DJ, Fadeyi OO. *Nat Chem Biol*, 2022, 18: 850–858

48 Zhang Y, Liu S, Guo F, Qin S, Zhou N, Liu Z, Fan X, Chen PR. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 15186–15197

49 Lou Z, Zhang Y, Liang X, Cao M, Ma Y, Chen PR, Fan X. *J Am Chem Soc*, 2025, 147: 9716–9726

50 Deng T, Jiang X, Zhao Z, Zhao X, Bi A, Ouyang S, Sun S, Qiu S, Fan M, Xue Q, Yu W, Yang Y, Li W, Wu Y, Huang X, Zhong D, Qin S, Zhu W, Li JP. *Immunity*, 2025, 58: 2336–2352.e12

51 Wang G, Moffitt JR, Zhuang X. *Sci Rep*, 2018, 8: 4847

52 Fang R, Xia C, Close JL, Zhang M, He J, Huang Z, Halpern AR, Long B, Miller JA, Lein ES, Zhuang X. *Science*, 2022, 377: 56–62

53 Eng CHL, Lawson M, Zhu Q, Dries R, Koulena N, Takei Y, Yun J, Cronin C, Karp C, Yuan GC, Cai L. *Nature*, 2019, 568: 235–239

54 Wu J, Mao L, Sun W, Yang X, Wang H, Liu X, Chi K, Huang X, Lin D. *J Clin Pathol*, 2022, 75: 452–458

55 Goltsev Y, Samusik N, Kennedy-Darling J, Bhate S, Hale M, Vazquez G, Black S, Nolan GP. *Cell*, 2018, 174: 968–981.e15

56 Uttam S, Stern AM, Sevinsky CJ, Furman S, Pullara F, Spagnolo D, Nguyen L, Gough A, Ginty F, Lansing Taylor D, Chakra Chennubhotla S. *Nat Commun*, 2020, 11: 3515

57 Merritt CR, Ong GT, Church SE, Barker K, Danaher P, Geiss G, Hoang M, Jung J, Liang Y, McKay-Fleisch J, Nguyen K, Norgaard Z, Sorg K, Sprague I, Warren C, Warren S, Webster PJ, Zhou Z, Zollinger DR, Dunaway DL, Mills GB, Beechem JM. *Nat Biotechnol*, 2020, 38: 586–599

58 Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, Turco MY, Vento-Tormo M, Meyer KB, Park JE, Stephenson E, Polański K, Goncalves A, Gardner L, Holmqvist S, Henriksson J, Zou A, Sharkey AM, Millar B, Innes B, Wood L, Wilbrey-Clark A, Payne RP, Ivarsson MA, Lisgo S, Filby A, Rowitch DH, Bulmer JN, Wright GJ, Stubbington MJT, Haniffa M, Moffett A, Teichmann SA. *Nature*, 2018, 563: 347–353

59 Noël F, Massenet-Regad L, Carmi-Levy I, Cappuccio A, Grandclaudon M, Trichot C, Kieffer Y, Mechta-Grigoriou F, Soumelis V. *Nat Commun*, 2021, 12: 1089

60 Jin S, Guerrero-Juarez CF, Zhang L, Chang I, Ramos R, Kuan CH, Myung P, Plikus MV, Nie Q. *Nat Commun*, 2021, 12: 1088

61 Dimitrov D, Türei D, Garrido-Rodriguez M, Burmedi PL, Nagai JS, Boys C, Ramirez Flores RO, Kim H, Szalai B, Costa IG, Valdeolivas A, Dugourd A, Saez-Rodriguez J. *Nat Commun*, 2022, 13: 3224

62 Efremova M, Vento-Tormo M, Teichmann SA, Vento-Tormo R. *Nat Protoc*, 2020, 15: 1484–1506

63 Badia-i-Mompel P, Wessels L, Müller-Dott S, Trimbour R, Ramirez Flores RO, Argelaguet R, Saez-Rodriguez J. *Nat Rev Genet*, 2023, 24: 739–754

64 Schäfer PSL, Dimitrov D, Villablanca EJ, Saez-Rodriguez J. *Nat Immunol*, 2024, 25: 405–417

65 Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, Kawashima M, Ishiguro-Watanabe M. *Nucl Acids Res*, 2022, 51: D587–D592

66 Gillespie M, Jassal B, Stephan R, Milacic M, Rothfels K, Senff-Ribeiro A, Griss J, Sevilla C, Matthews L, Gong C, Deng C, Varusai T, Ragueneau E, Haider Y, May B, Shamovsky V, Weiser J, Brunson T, Sanati N, Beckman L, Shao X, Fabregat A, Sidiropoulos K, Murillo J, Viteri G, Cook J, Shorser S, Bader G, Demir E, Sander C, Haw R, Wu G, Stein L, Hermjakob H, D'Eustachio P. *Nucl Acids Res*, 2022, 50: D687–D692

67 Jiang P, Zhang Y, Ru B, Yang Y, Vu T, Paul R, Mirza A, Altan-Bonnet G, Liu L, Ruppin E, Wakefield L, Wucherpfennig KW. *Nat Methods*, 2021, 18: 1181–1191

68 Browaeys R, Saelens W, Saeys Y. *Nat Methods*, 2020, 17: 159–162

69 Garcia-Alonso L, Handfield LF, Roberts K, Nikolakopoulou K, Fernando RC, Gardner L, Woodhams B, Arutyunyan A, Polanski K, Hoo R, Sancho-Serra C, Li T, Kwakwa K, Tuck E, Lorenzi V, Massalha H, Prete M, Kleshchevnikov V, Tarkowska A, Porter T, Mazzeo CI, van Dongen S, Dabrowska M, Vaskivskyi V, Mahbubani KT, Park J, Jimenez-Linan M, Campos L, Kiselev VY, Lindskog C, Ayuk P, Prigmore E, Stratton MR, Saeb-Parsy K, Moffett A, Moore L, Bayraktar OA, Teichmann SA, Turco MY, Vento-Tormo R. *Nat Genet*, 2021, 53: 1698–1711

70 Dries R, Zhu Q, Dong R, Eng CHL, Li H, Liu K, Fu Y, Zhao T, Sarkar A, Bao F, George RE, Pierson N, Cai L, Yuan GC. *Genome Biol*, 2021, 22: 78

71 Zinner M, Lukonin I, Liberali P. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 67: 37–45

72 Zheng R, Zhang Y, Tsuji T, Gao X, Shamsi F, Wagner A, Yosef N, Cui K, Chen H, Kiebish MA, Aristizabal-Henao JJ, Narain NR, Zhang L, Tseng YH, Chen K. *Nucl Acids Res*, 2025, 53: gkaf569

73 Dimitrov D, Schäfer PSL, Farr E, Rodriguez-Mier P, Lobentanzer S, Badia-i-Mompel P, Dugourd A, Tanevski J, Ramirez Flores RO, Saez-Rodriguez J. *Nat Cell Biol*, 2024, 26: 1613–1622

74 Petrić T, Sabol M. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 5293

75 Zhu L, Tang Q, Mao Z, Chen H, Wu L, Qin Y. *Biofabrication*, 2023, 16: 012005

76 Buissant des Amorie JR, Betjes MA, Bernink JH, Hageman JH, Geurts VE, Begthel H, Laskaris D, Heinz MC, Jordens I, Vinck T, Houtekamer RM, Verlaan-Klink I, Brunner SR, van Rheenen J, Gloerich M, Clevers H, Tans SJ, van Zon JS, Snippert HJG. *Nat Commun*, 2025, 16: 6765

77 Miao Y, Pek NM, Tan C, Jiang C, Yu Z, Iwasawa K, Shi M, Kechele DO, Sundaram N, Pastrana-Gomez V, Sinner DI, Liu X, Lin KC, Na CL, Kishimoto K, Yang MC, Maharjan S, Tchieu J, Whitsett JA, Zhang YS, McCracken KW, Rottier RJ, Kotton DN, Helmrath MA, Wells JM, Takebe T, Zorn AM, Chen YW, Guo M, Gu M. *Cell*, 2025, 188: 4295–4313.e27

78 Ansorge M, Pompe T. *J Control Release*, 2018, 278: 24–36

79 Manoharan TJM, Ravi K, Suresh AP, Acharya AP, Nikkhah M. *Adv Healthcare Mater*, 2024, 13: e2303658

80 Chliara MA, Elezoglou S, Zergioti I. *Biosensors*, 2022, 12: 1135

81 Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin HY, Ingber DE. *Science*, 2010, 328: 1662–1668

82 Shin W, Wu A, Massidda MW, Foster C, Thomas N, Lee DW, Koh H, Ju Y, Kim J, Kim HJ. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7: 13

83 Wu S, Zhou Y, Dai L, Yang A, Qiao J. *FEMS Microbiol Rev*, 2024, 48: fuae026

84 Tica J, Chen H, Luo S, Chen M, Isalan M. *ACS Synth Biol*, 2024, 13: 1750–1761

85 Cole J, Schulman R. *ACS Synth Biol*, 2024, 13: 2019–2028

86 Chen H, Jiang S, Xu K, Ding Z, Wang J, Cao M, Yuan J. *ACS Synth Biol*, 2024, 13: 3032–3040

87 Liu G, Hu Q, Peng S, Ning H, Mai J, Chen X, Tao M, Liu Q, Huang H, Jiang Y, Ding Y, Zhang X, Gu J, Xie Z. *Cancer Lett*, 2024, 581: 216485

88 Marchisio MA, Rudolf F. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43: 310–319

89 Roybal KT, Rupp LJ, Morsut L, Walker WJ, McNally KA, Park JS, Lim WA. *Cell*, 2016, 164: 770–779

90 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. *Cell*, 2010, 140: 883–899

91 Chong W, Shang L, Liu J, Fang Z, Du F, Wu H, Liu Y, Wang Z, Chen Y, Jia S, Chen L, Li L, Chen H. *Theranostics*, 2021, 11: 2201–2217

92 Slack FJ, Chinnaiyan AM. *Cell*, 2019, 179: 1033–1055

93 Tajadura-Ortega V, Gambardella G, Skinner A, Halim A, Van Coillie J, Schjoldager KTBG, Beatson R, Graham R, Achkova D, Taylor-Papadimitriou J, Ciccarelli FD, Burchell JM. *Glycobiology*, 2021, 31: 200–210

94 Aftabi S, Barzegar Behrooz A, Cordani M, Rahiman N, Sadeghdoust M, Aligolighasemabadi F, Pistorius S, Alavizadeh SH, Taefehshokr N, Ghavami S. *FEBS J*, 2025, 292: 1520–1557

95 Celia-J. Chen X, Wang L, Bai Y, Liu X, You Q, Bao J. *Cancer Res*, 2025, 85: 239

96 Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14: 383–400

97 Chen L, Yang L, Yao L, Kuang XY, Zuo WJ, Li S, Qiao F, Liu YR, Cao ZG, Zhou SL, Zhou XY, Yang WT, Shi JX, Huang W, Hu X, Shao ZM. *Nat Commun*, 2018, 9: 1357

98 Zhou S, Xue J, Shan J, Hong Y, Zhu W, Nie Z, Zhang Y, Ji N, Luo X, Zhang T, Ma W. *Nutrients*, 2022, 14: 3338

99 Gonzalez-Gonzalez FJ, Chandel NS, Jain M, Budinger GRS. *Transl Res*, 2017, 190: 61–68

100 Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, Listos J, Gutowska I, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 10701

101 Gao J, Liang Y, Wang L. *Front Immunol*, 2022, 13: 888713

102 Frey N, Porter D. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25: e123–e127

103 Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10: a028456

104 Li F, Liu S. *Front Immunol*, 2022, 13: 1083462

105 Itatani Y, Kawada K, Yamamoto T, Sakai Y. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 1232

106 André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu Y-S, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin A-S, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D, SOLAR-1 Study Group. *N Engl J Med*, 2019, 380: 1929–1940

107 Chang DY, Ma WL, Lu YS. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 193–207

108 Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, Italiano A, Schuler M, Borghaei H, Barlesi F, Kato T, Curioni-Fontecedro A, Sacher A, Spira A, Ramalingam SS, Takahashi T, Besse B, Anderson A, Ang A, Tran Q, Mather O, Henary H, Ngarmchamnanrith G, Friberg G, Velcheti V, Govindan R. *N Engl J Med*, 2021, 384: 2371–2381

109 Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 11939

110 Tang H, Shrager JB. *EMBO Mol Med*, 2016, 8: 83–85

111 Landsburg DJ, Frigault MJ, Heim M, Foley SR, Hill B, Schofield G, Jacobson CA, Jaglowski S, Locke FL, Ram R, Riedell PA, Shah G, Popplewell LL, Tiwari R, Lim S, Majdan M, Masood A, Pasquini M, Turtle CJ. *J Immunother Cancer*, 2025, 13: e009890

112 Allen GM, Frankel NW, Reddy NR, Bhargava HK, Yoshida MA, Stark SR, Purl M, Lee J, Yee JL, Yu W, Li AW, Garcia KC, El-Samad H, Roybal KT, Spitzer MH, Lim WA. *Science*, 2022, 378: eaba1624

113 Wang S, Yu G, Wang Z, Jacobson O, Lin L, Yang W, Deng H, He Z, Liu Y, Chen Z, Chen X. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 14758–14763

114 Limagne E, Nuttin L, Thibaudin M, Jacquin E, Aucagne R, Bon M, Revy S, Barnestein R, Ballot E, Truntzer C, Derangère V, Fumet JD, Latour C, Rébé C, Bellaye PS, Kaderbhaï CG, Spill A, Collin B, Callanan MB, Lagrange A, Favier L, Coudert B, Arnould L, Ladoire S, Routy B, Joubert P, Ghiringhelli F. *Cancer Cell*, 2022, 40: 136–152.e12

115 Planchard D, Besse B, Groen HJM, Hashemi SMS, Mazieres J, Kim TM, Quoix E, Souquet PJ, Barlesi F, Baik C, Villaruz LC, Kelly RJ, Zhang S, Tan M, Gasal E, Santarpia L, Johnson BE. *J Thoracic Oncol*, 2022, 17: 103–115

116 Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, Viteri S, Han JY, Kim SW, Lee CK, Sabari JK, Spira AI, Yang TY, Kim DW, Lee KH, Sanborn RE, Trigo J, Goto K, Lee JS, Yang JCH, Govindan R, Bauml JM, Garrido P, Krebs MG, Reckamp KL, Xie J, Curtin JC, Haddish-Berhane N, Roshak A, Millington D, Lorenzini P, Thayu M, Knoblauch RE, Cho BC. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 3391–3402

117 Hailemichael Y, Johnson DH, Abdel-Wahab N, Foo WC, Bentebibel SE, Daher M, Haymaker C, Wani K, Saberian C, Ogata D, Kim ST, Nurieva R, Lazar AJ, Abu-Sbeih H, Fa'ak F, Mathew A, Wang Y, Falohun A, Trinh V, Zobniw C, Spillson C, Burks JK, Awiwi M, Elsayes K, Soto LS, Melendez BD, Davies MA, Wargo J, Curry J, Yee C, Lizee G, Singh S, Sharma P, Allison JP, Hwu P, Ekmekcioglu S, Diab A. *Cancer Cell*, 2022, 40: 509–523.e6

118 Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, Sousa AA, Koblan LW, Levy JM, Chen PJ, Wilson C, Newby GA, Raguram A, Liu DR. *Nature*, 2019, 576: 149–157

119 Allen GM, Frankel NW, Reddy NR, Bhargava HK, Yoshida MA, Stark SR, Purl M, Lee J, Yee JL, Yu W, Li AW, Garcia KC, El-Samad H, Roybal KT, Spitzer MH, Lim WA. . *Science*, 2022, 378: eaba1624

120 Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 1263–1268

121 Picollet-D'hahan N, Zuchowska A, Lemeunier I, Le Gac S. *Trends Biotechnol*, 2021, 39: 788–810

Chemical, biological, and medical frontiers in multicellular complex systems

Zimo Chen[1†], Hongru Tao[2†], Ziang Hu[1†], Yongpeng Wang[1], Wentao Chen[1], Aiqi Zhang[1], Hudagula Bai[1], Yunyun Ren[1], Qian Li[1], Yirong Zhang[1], Yuanyuan Zhang[1*], Cheng Luo[1,2*]

[1] *State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China*
[2] *School of Drug Science and Technology, Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310024, China*
†*Equally contributed to this work.*
**Corresponding authors (email: zhangyy@simm.ac.cn; cluo@simm.ac.cn)*

Abstract: The maintenance of homeostasis in multicellular complex systems relies on precise cellular communication, with its chemical signaling networks playing a central role in physiological processes such as development, immune responses, and tissue repair. Dysfunction in cellular communication serves as fertile ground for the onset and progression of major diseases including cancer, neurodegenerative disorders, and metabolic syndrome. Systematic elucidation of its molecular mechanisms not only helps reveal the biological principles governing multicellular systems but also provides a critical theoretical foundation for disease mechanism research, precision drug development, and clinical translation. In recent years, rapid advances in chemical biology and medical technologies have enabled researchers to deeply elucidate intercellular interactions and dynamically regulate signaling networks. This progress has laid a solid foundation for disease prediction, novel therapeutic strategy development, and personalized medicine. This review systematically summarizes the regulatory mechanisms of cellular communication, related research, and manipulation techniques, as well as explores clinical intervention approaches for multicellular complex systems. It aims to elucidate the strategic significance of chemical biology and medical research at the interface of multicellular systems and their clinical applications.

Keywords: multicellular complex systems, cellular communication, signal transduction, research and manipulation technologies, clinical intervention

doi: 10.1360/SSC-2025-0223