

· 综述 ·

源于抗肺纤维化传统方剂的原创新药开发策略

黄文¹, 辛光¹, 张三印², 王韬¹, 陈伟², 魏泽良¹, 周启龙¹, 李可¹, 孙丹²,
余睽¹, 陈士林^{2*}

(1. 四川大学华西医院, 天然与仿生药物研究中心, 药性组织导向中药四川省重点实验室, 成都 610041;
2. 成都中医药大学, 本草基因组学研究院, 成都 611137)

[摘要] “精准筛选-智构优化-全链验证”新药研发体系是笔者提出的传统方剂来源抗肺纤维化中药单体药物开发新策略。该文从组织导向抗纤维化单体智能筛选、靶标及生源驱动单体结构优化、候选药物成药性跨尺度评价等方面阐述该策略的主要内容,并拓展其在临床有确切疗效方剂中组织靶向新药发现、抗纤维化新药创制及机制解析、候选药物临床转化及二次开发等方面的应用。该策略旨在开发源于中药传统方剂疗效显著、结构新颖、靶标明确、机制清晰、安全性强的单体原创新药,满足肺纤维化治疗的重大迫切临床需求,实现患者“延生存、优质量”的跨越式突破,为具有自主知识产权中国特色创新药物研发提供新策略和新范式。

[关键词] 传统方剂; 归经理论; 异病同治; 中药单体药物; 肺纤维化; 组织导向; 共性靶标

[中图分类号] R242;R943;R932 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)10-0296-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251967

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250915.1610.002>

[网络出版日期] 2025-09-15 18:17:44 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



A Systematic Strategy for Discovering First-in-class Anti-fibrotic Drugs from Traditional Chinese Medicine

HUANG Wen¹, XIN Guang¹, ZHANG Sanyin², WANG Tao¹, CHEN Wei², WEI Zeliang¹, ZHOU Qilong¹,
LI Ke¹, SUN Dan², YU Kui¹, CHEN Shilin^{2*}

(1. *Tissue-orientated Property of Chinese Medicine Key Laboratory of Sichuan Province, Natural and Biomimetic Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;*
2. *Institute of Herbgonomics, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China*)

[Abstract] Pulmonary fibrosis (PF) is a progressive and life-threatening disease with limited therapeutic options, highlighting the urgent need for innovative drug discovery strategies. To address this challenge, the authors propose the formula-originated rational intelligent screening&translation (FIRST), a systematic framework for developing anti-fibrotic monomers derived from classical traditional Chinese medicine (TCM). The strategy integrates three key dimensions, including tissue-oriented intelligent screening of active compounds, structural optimization based on drug-target spatial interactions and plant biosynthetic pathways, and cross-scale validation of drug. We further highlight its applications in discovering tissue-oriented novel drugs from clinically validated TCM, the development and mechanistic elucidation of anti-fibrotic therapeutics, as well as the clinical translation and secondary development of candidate drugs. This strategy paves the way for first-in-class, formula-derived monomeric drugs with defined structures, clarified mechanisms, and proven safety, offering a transformative avenue to meet the urgent therapeutic needs of PF and setting a new paradigm for TCM-based drug innovation.

[Keywords] traditional formulas; meridian tropism; homotherapy for heteropathy; monomeric drug of Chinese medicine; pulmonary fibrosis; tissue orientation; common targets

[收稿日期] 2025-09-12

[基金项目] 四川省科学技术厅项目(2025ZNSFSC0051)

[第一作者] 黄文, 博士, 教授, 从事创新中药研究, E-mail: huangwen@scu.edu.cn

[通信作者] * 陈士林, 博士, 教授, 从事中医药基础与应用研究, E-mail: slchen@cdutcm.edu.cn

肺纤维化是一类以肺组织进行性、不可逆性瘢痕化为主要特征的致命性疾病,是目前呼吸系统疾病中治疗难度最大、预后最差的疾病之一^[1-2],其中典型的特发性肺纤维化平均生存期仅2.8年^[3-4]。虽已有尼达尼布(Nintedanib)和吡非尼酮(Pirfenidone)2种抗肺纤维化药物获批上市,但二者仅可延缓用力肺活量,无法改善患者生存期;真实世界研究显示,30%~40%的服药患者因胃肠道反应、光敏性皮炎或肝酶升高等不良反应而停药^[5-6]。因此,开发高效低毒、靶标明确、机制清晰的原创药物已成为当前肺纤维化临床治疗亟待解决的难点、热点问题。

中药因其临床疗效确证和天然结构多样已成为抗纤维化新药发现的重要源泉。近年来,随着人工智能(AI)技术、生物信息学、多组学、合成生物学等前沿技术的快速发展,中药来源新药开发方法、模式不断创新。LUO等^[7]利用生物信息和生物医学工程技术,借鉴中医药“君臣佐使”理念,将现代药理学中药活性分子与纳米靶向载体系统精准组合,构建“AI-配伍-分子拼合”药物研发新范式,提高了现代中药新药发现的成功率;GE等^[8]整合证候代谢标志物与中药血清药物化学技术,基于“辨证论治”理论与“方证对应”用药原则,构建中药药效物质基础生物评价体系,完成包括当归建中汤在内的9种经典名方药效物质,为中药新药物质基础赋能提供了新思路。张三印等^[9]基于全基因组泛受体和药用动植物基因编码天然多样性成分库提出“药靶同筛”中药新药开发新策略,旨在同步实现中药活性成分发现及其靶标鉴定,为阐释中药多组分、多靶点作用机制提供了强有力的技术支撑。

然而,现有模式多侧重于整体药效物质辨识或多靶点协同机制探索,存在组织选择性不高、靶标清晰度不足、结构优化效率低、跨尺度成药性评价体系不完善等问题,导致候选化合物临床转化成功率受限。针对上述瓶颈,笔者融合中医“异病同治”与“归经”理论,整合多学科前沿技术,提出以“精准筛选-智构优化-全链验证”(FIRST)为核心的传统方剂来源抗肺纤维化单体新药研发新策略。本策略创新性地建立“组织富集”与“靶标锚定”双重筛选模式,打破单一筛选局限;结合药靶互作和生源引导的结构优化与系统成药性验证,突破现有方法在组织选择性、靶标特异性及临床预测性等方面的限制,高效发掘结构新颖、靶点明确、机制清晰且安全性优良的原创新药,有效解决组织选择性不高、成药性预测不准等瓶颈问题,为中药新药研发提供新范式。

1 传统方剂来源抗肺纤维化单体新药开发新策略设计理念

近年来,随着高分辨分离鉴定、多维分子互作、系统生物学及人工智能等技术的交叉融合,中药活性物质的发现与机制解析已由“经验驱动”迈向“数据驱动”新阶段^[10-11]。围绕“成分-靶点-通路-疾病”四维关联网,国内外学者相继构建了整合系统药理学、AI-大数据网络分析与多组分整体评价的研究范式,显著提升中药来源单体药物的发现效率与成药性预测准确性。基于以上策略,在器官纤维化领域已取得一系列示范性成果:如发现黄芪中黄芪甲苷与总黄酮通过调控转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smad3、miRNA-21及超氧化物歧

化酶(SOD)等,显著抑制肺泡炎症和纤维化发生^[12];冬虫夏草活性成分通过抑制TGF- β ,降低肝窦星状细胞活化和胶原形成发挥肝纤维化治疗作用^[13];中药来源单体川芎嗪、丹参酮II_A、三七皂苷等成分通过调控基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、TGF- β_1 /Smad3、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)/Smad3等不同通路干预纤维化进程,这些研究突显中药来源天然化合物在肺纤维化治疗中的潜力^[14-16]。

中药新药研发模式目前针对能富集特定病变组织且与关键疾病靶点有选择性相互作用的药物发掘仍不足。以清肺止咳复方蛇胆川贝散中马兜铃酸为例,其在体内病变组织非特异性分布产生严重不良反应,不可逆结合DNA致肾小管上皮细胞永久性损伤限制了临床应用,这凸显出中药研发规避活性成分非靶器官不良反应的紧迫性,也表明亟需筛选能精准靶向病变组织、减少非靶器官暴露的药物分子^[17]。传统小分子结构优化依赖构效关系(SAR)的化学修饰、碎片筛选及分子模拟,这种试错性合成耗时费力、化学空间探索效率低且受合成可行性制约,如波生坦的研发需通过高通量筛选10万个化合物并合成1200个衍生物,最终仅1个进入临床^[18]。候选药物在临床前模型中常表现显著疗效,却因跨物种靶点保守性差异及药代/药理学隔阂,导致临床转化率极低。如雷公藤甲素在鼠类模型中抗炎症效果卓越,却因人体毒效靶点与信号通路差异引发严重不良反应^[19]。在此背景下,发展能精准靶向病变组织、规避非靶器官暴露的智能结构优化策略,构建跨尺度、多维度成药性验证体系是突破中药活性成分不良反应限制,提升结构优化成功率,增加候选药物临床转化效率的关键。为此,亟需构建“精准组织富集-疾病靶标锚定”双重筛选验证体系,从而系统、高效地发掘中药中疗效显著、安全性强、有临床转化前景的活性分子。

笔者基于中医药经典理论,整合前沿科学技术,提出了传统方剂源“FIRST”中药单体新药研发新策略。该策略以临床确有疗效的传统方剂为基础,利用“归经”理论指导的肺组织导向分子捕捉技术和泛靶标膜色谱技术筛选具有肺组织导向的活性单体,建立肺组织导向中药天然成分库;基于“异病同治”中医药治疗策略,融合多组学数据与人工智能方法系统挖掘多器官纤维化的共性靶标群,采用动态互作解析技术实现成分-靶标-通路的多维匹配与高效筛选,挖掘兼具肺组织导向和抗纤维化活性共性单体;通过药靶互作和生源演化导向的结构优化,获得高效低毒的候选药物;经分子-细胞-组织/类器官-动物-临床的多尺度成药性验证,结合真实世界人体疗效与安全性数据,最终实现满足临床需求的创新药物精准转化。该策略将推动开发抗肺纤维化原创新药,解决现有治疗药物仅延缓疾病进展、不良反应大且无法延长患者生存期的难题,为疑难重症的中药新药研发提供可推广新模式。见增强出版附加材料。

2 传统方剂来源抗肺纤维化单体新药开发策略的关键技术体系

2.1 组织特异性抗纤维化单体智能筛选技术

2.1.1 肺组织器官靶向中药多样性天然成分筛选 肺组织主动靶向中药成分筛选是提高抗纤维化药物选择性和降低

系统毒性的关键策略。近年来,挖掘具有组织特异性富集能力的中药活性单体已成为中药现代化研究和新药开发的重要方向。LIU等^[20]在清肺饮治疗特发性肺纤维化研究中,采用“六环式”中药复方研究策略,筛选出在肺部富集的药效成分千层纸素A、栀子苷、黄芩苷和京尼平龙胆双糖苷,并证实其剂量依赖性改善博来霉素诱导的肺纤维化病理损伤。YANG等^[21]发现麦门冬汤活性成分麦冬皂苷D-在肺组织表现出特异性分布特征,通过抑制TGF- β /铁蛋白重链1(FTH1)通路降低肺成纤维细胞活化。TIAN等^[22]发现空心纤维细胞捕获与高效液相色谱联用技术(HFCF-HPLC)可显著提高组织靶向成分的筛选效率。然而,上述策略多聚焦于“发现”而非“捕获”,缺乏对肺组织微环境特征与中药归经属性之间系统耦合的考虑,导致筛选效率低、靶向深度不足、机制解释碎片化。在此基础之上,笔者开发“归经”理论指导的肺组织导向分子捕捉筛选体系,发现大青叶活性成分靛玉红通过肺组织特异性富集调控表皮生长因子受体/酪氨酸蛋白激酶/磷脂酰肌醇3-激酶(EGFR/SRC/PI3K)信号治疗脓毒症相关肺损伤^[23]。该体系成功从中药天然产物中高效富集与肺部细胞或受体特异结合的化合物,提高活性成分的肺靶向筛选效率和准确性,为构建“归经”理论指导的肺组织导向中药多样性天然成分库提供技术支撑。

2.1.2 抗纤维化中药多样性天然成分筛选技术

2.1.2.1 多器官纤维化全基因组共性靶标发现

中医“异病同治”理论提出不同疾病证候相近可采用相似的治疗方案。现代中医诠释“异病同治”的实质在于多种疾病可能具有共同的病理机制和干预靶标。解析多器官纤维化的核心病理环节,识别其共性靶标,已成为挖掘抗纤维化药物的重要工具。研究发现,N-乙酰基转移酶10(NAT10)介导的N4-乙酰胞嘧啶修饰通过增强TGF- β mRNA稳定性促进肺、心脏、肝成纤维细胞活化,是多器官纤维化共性机制^[24-25]。ZHANG等^[26]揭示了G蛋白偶联受体(GPCR)功能状态与中医证候的动态关联,发现大麻素受体-1(CB1R)蛋白在“肝郁气滞”病机中的核心调节作用;BI等^[27]利用全基因组范围的泛GPCR筛选平台,实现了对传统中药方剂在数百种GPCR上的系统性作用谱解析,识别出大麻素受体2(CB2)为纤维化调控靶点,并预测雷公藤红素抗纤维化潜力作用,为多器官纤维化靶标发现提供了基于GPCR组学的新路径。在共性靶标挖掘过程中,现代质谱分析与生物信息学技术发挥着重要作用^[28-30],如在赤茵合剂抗肝纤维化研究中,通过超高液相色谱四级杆-静电场轨道阱高分辨质谱联用(UHPLC-Q-Orbitrap HRMS)成分分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,发现PI3K/蛋白激酶B(Akt)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和白细胞介素(IL)-17等靶标在肝、肺等多种纤维化疾病调控纤维化进程^[29]。笔者在研究肺损伤发病机制过程中,发现神经损伤诱导蛋白1(NINJ1)寡聚化及泛凋亡(PANoptosis)信号活化可调控多种肺损伤^[31-32]。此外,多项研究还陆续揭示了NADPH氧化酶4(NOX4)、TGF- β /Smad、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)、血小板源性生长因子/结

缔组织生长因子(PDGF/CTGF)及G蛋白偶联受体41、G蛋白偶联受体68、G蛋白偶联受体87(GPR41、OGR1、GPR87)等GPCR受体蛋白广泛参与多器官纤维化进程^[33-38],进一步丰富了共性靶标内容,为“异病同治”现代药物研发提供了科学依据。

然而,现有研究主要侧重于单靶点或通路发现,缺乏系统性地整合多维数据,仍难以高效识别和验证跨器官的共性靶标网络,从而限制了“异病同治”理念在药物研发中的应用深度。笔者提出基于临床样本“多组学整合+人工智能驱动”的共性靶标发现模式。该模式整合来自肺、肝、肾等多器官纤维化患者的转录组、蛋白质组与代谢组数据,构建纤维化共性靶标库;采用图神经网络(GNN)及深度学习算法,识别跨器官关键通路与靶标网络,如TGF- β /Smad3、GPCRs等;通过基因编辑技术与类器官模型对候选靶标进行功能验证,以确认其在纤维化进展中的核心作用。该策略可显著提升靶标发现的系统性与可靠性,为中药单体的高效筛选提供资源支撑。

2.1.2.2 中药抗纤维化活性成分筛选

从临床疗效确切的中药中筛选抗纤维化单体药物是当前新药研究的热点,TIAN等^[22]利用HFCF-HPLC从葶苈中鉴定出抗肾纤维化活性成分胡椒碱,该成分可显著改善肾功能并抑制胶原沉积。冯慧等^[39]整合分子对接、分子动力学模拟(MD)及结合自由能计算(MM/GBSA),从中药天然产物库中筛选出与排序nexin10(SNX10)蛋白高亲和力结合的 α -常春藤素,并通过表面等离子共振(SPR)实验验证了其结合特性;BAO等^[40]以纤维化靶标TGF- β_1 为靶点从麦冬中发现活性成分麦冬皂苷D,证实其可通过降低肺成纤维细胞活化发挥抗纤维化作用。余志银等^[41]整合多组学与人工智能技术,构建了全球首个亿量级本草基因编码天然多样性成分库(GNDC),收录了超过2.34亿个基因直接或间接编码的天然成分,为系统性、高效率挖掘中药中的活性成分提供了强大的数据支撑。上述研究结果证实了从临床确证疗效的中药中筛选抗纤维化活性成分策略的可行性,为抗纤维化单体药物的开发提供支撑。

尽管上述研究在中药抗纤维化单体筛选方面取得了显著进展,但仍多停留于孤立筛选模式,缺乏对多器官纤维化共性靶标网络的系统性挖掘与整合性验证。笔者以器官纤维化共性靶标为核心,通过解析纤维化疾病生物信息数据,发现了PI3K/Akt、SRC/信号传导及转录激活因子3(STAT3)等共性核心靶标,证实清开灵颗粒中的活性成分黄芩苷、胆酸及猪去氧胆酸通过调控蛋白激酶B1(Akt1)、SRC、EGFR,降低I型胶原蛋白 $\alpha 1/\alpha$ -平滑肌肌动蛋白(Col1A1/ α -SMA)表达改善肺纤维化^[42]。因此,构建基于时空图神经网络(ST-GNN)与图卷积网络(GCN)的药靶互作模型,形成共性靶标导向的抗纤维化天然药物筛选体系,从而实现从广泛靶标挖掘到精准活性成分发现的目标,为抗纤维化中药新药的筛选提供系统、高效的新途径。

2.1.3 组织靶向抗纤维化共性单体筛选技术

发掘兼具组织特异性富集与显著生物活性的化合物,是开发高效低毒原

创新药的核心使命^[43]。目前,多项前沿技术已被应用于研究药物在组织中的分布行为,如空间分辨质谱成像技术可实现红景天苷在肾脏与心脏中原位分布差异的可视化^[44];化学蛋白质组学技术揭示苏木酮A通过与肌苷一磷酸脱氢酶2(IMPDH2)互作实现肾脏特异性富集^[45];靶向递送技术实现了通过冰片显著增强槲皮素在脑组织中的定向蓄积^[46];借助中药系统药理学数据库(TCMSP)、瑞士靶点预测数据库(SwissTargetPrediction)等数据库的多组学整合分析技术,系统预测当归补血汤中的阿魏酸在肝、肾等器官的分布差异^[47]。综上,现有技术主要应用于中药成分的组织分布表征。

笔者结合多器官纤维化共性靶标、抗纤维化中药成分的

固有结构特征及肺部特异性表达蛋白多维信息,提出组织特异性靶向的抗纤维化功能结构共性单体筛选方案。该方案利用ST-GNN模型对多成分库进行高通量筛选,获得兼具高抗纤维化活性和强肺组织导向的单体^[48];随后采用组织病变细胞亲和色谱与高分辨液质联用的肺组织分子捕捉技术,定量评估共性单体与肺组织细胞结合能力及其对纤维化标志物表达的抑制效果^[22];通过SPR等分子互作技术验证其与肺特异性靶标及纤维化相关靶标的结合特性,利用肺器官芯片或类器官评价其在不同病理阶段中的抗纤维化潜能^[49]。该方案旨在发现兼具肺组织富集与抗纤维化活性的先导化合物,为中药新药研发提供坚实物质基础。见图1。

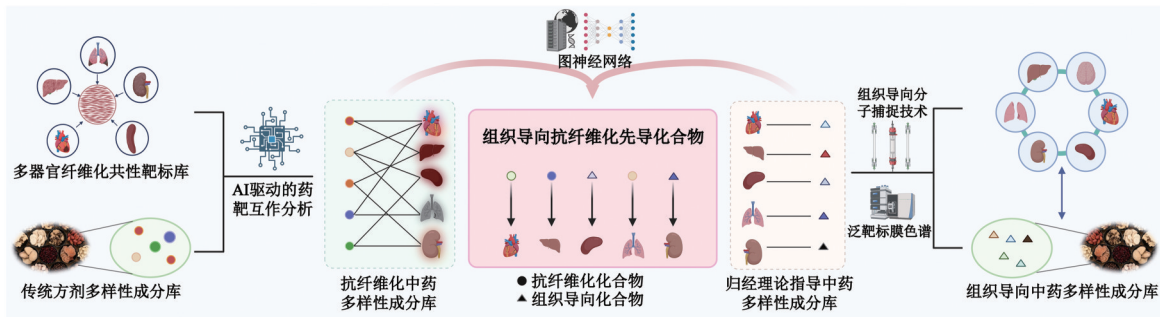


图1 组织特异性抗纤维化单体智能筛选体系

Fig. 1 Smart platform for tissue-oriented anti-fibrotic compound discovery

2.2 靶标及生源导向的抗纤维化单体药物结构优化技术

2.2.1 基于靶标智能解析的药效基团结构优化

药效基团是药物与靶标发生特异性相互作用的重要特征集合,是理性药物设计的核心要素^[50]。近年来,靶标结合的药效基团智能解析策略取得显著进展,通过整合冷冻电镜技术、阿尔法折叠-多聚体(AlphaFold-Multimer)结构预测、MD与GNN,实现了对结合位点“热区”的动态示踪。有学者对占上市药物靶标40%以上的GPCR进行了系统解析,通过引入词向量(Word2Vec)、转换器(Transformer)等嵌入方法对GPCR序列与配体结构进行高效数值表征,结合多组学与机器学习策略,增加了GPCR靶点药效基团的识别与配体结构优化的准确性,提出了靶标智能解析驱动的“药效基团-活性分子”优化设计新方法^[51-52]。有学者针对高活性酶抑制剂MI-23,解析其与主蛋白酶(Mpro)复合物的晶体结构,阐明了二者相互作用模式,建立了一种数据/知识双驱动的回归生成模型PocketFlow,据此设计并合成出结构新颖的Mpro小分子抑制剂MI-09^[53-54];CHEN等^[55]融合等变网络与统一掩蔽策略,开发出可处理多任务的一站式深度生成模型Delete,成功设计并合成出高效选择性白细胞酪氨酸激酶(LTK)蛋白抑制剂CA-B-1。笔者解析甲基转移酶靶标N-末端Xaa-Pro-Lys N-甲基转移酶1(NTMT1)结构特征,采用PROTAC策略结合连接臂长度的构效关系研究,设计并合成出首个NTMT1小分子降解剂Degradier 1抑制结肠癌生长^[56]。这类基于人工智能和结构生物学的靶标智能解析方法,可显著提升先导化合物结构优化效率、缩短优化周期。

2.2.2 基于生源合成途径的中药活性成分结构优化

合成途径是指生物体内通过一系列生化反应产生结构丰富多样的中间体及次生代谢产物的过程,为活性成分结构优化提供了设计思路,可实现结构理性设计和定向修饰,以提升药效、降低不良反应及改善药代动力学特性^[57]。

CHEN等^[58]通过深度学习与结构表征工具对中药来源基因编码天然多样性化合物数据库(GNDC)中天然产物进行标准化注释,并实现结构相似性搜索与按源植物/基因簇分层浏览,为解析生源合成途径与结构优化设计的提供了数据支持。莽草酸具有抗病毒、抗血栓、抗肿瘤广泛生物活性,GHOSH等^[59]通过解析其在八角茴香中的生物合成与积累机制,设计出以莽草酸为前体的结构优化策略,成功研发出抗甲型流感病毒临床一线药物奥司他韦(达菲)。岩白菜素具有抗炎、保肝和抗纤维化活性,YAN等^[60]通过重构其生物合成途径发现关键优势中间体,实现产量大幅提升达 $1.41 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。WANG等^[61]解析了具有抗疱疹病毒活性的肉桂酰间苯三酚类成分的生源合成途径,通过仿生氧化策略识别出关键中间体邻醌甲基化物(o-QMs),阐明其酶促活化与环加成机制,并据此建立基于逆电子需求杂狄尔斯-阿尔德反应(IEDDA)及迈克尔加成/缩酮化级联的高效合成方法,成功设计出高活性化合物Cleistoperlone A。上述研究表明,解析生源合成途径,指导特定官能团的引入、饱和度与杂原子位置的调控,是发现结构独特、活性优良候选分子的有效工具。

相较于传统化学改造设计方法,基于生源途径的结构优化方法具有更高靶向性与绿色性。笔者通过解析苔藓中葱醌类天然化合物的生源演化途径与中间代谢产物,对其进行骨架结构的定向修饰优化,研发了一种可高效低毒抗耐药耐

甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和抗万古霉素肠球菌(VRE)革兰氏阳性菌的化合物氯化大黄素(CE)^[62];证实该优化策略能够高效构建结构新颖、手性纯度高且成药性优良的衍生物,为中药活性成分的结构优化提供新方法。

2.2.3 天然药物毒性基团智能预警 候选药物的毒性预测是早期成药性评价的关键环节,是降低药物临床转化失败率的重要手段。天然药物毒性基团智能预警系统是近年来融合现代计算毒理学与多组学数据形成的智能化平台,能够系统识别和预测天然药物中潜在的毒性化学结构单元,指导理性结构优化,降低候选药物不良反应风险^[63-65]。该系统依托体外高通量筛选与计算预测模型,建立化学结构与毒性效应之间的定量构效关系,发现潜在毒性基团,为候选化合物的优化提供关键依据。

CUI等^[66]通过整合美国食品药品监督管理局(FDA)、药物银行(DrugBank)、副作用资源数据库(SIDER)和比较毒理基因组学数据库(CTD)等多个权威数据库中药物相关数据,构建了骨毒性数据集;经聚类与理化性质分析,结合SwissTargetPrediction、基因本体论(GO)与KEGG通路注释挖掘潜在机制,并采用Transformer编码器与神经网络进行模型训练开发骨毒性(BoneToxPD)预测平台,实现高效评估化合物骨毒性风险。此外,DE SÁ等^[67]整合核反应、应激毒性、基因组稳定性、器官毒性等6类36个毒性终点的实验数据,获得逾4.3万个小分子结构;利用分子子结构挖掘(MoSS)算法提取毒性富集子结构,构建包含分子描述符、毒性片段、图签名等多维特征体系,并基于10种机器学习算法结合贝叶斯优化与特征选择,建成高精度toxCSM毒性预测平台。综上所述,降低不良反应、增强活性和选择性、改善代谢稳定性、溶解性与吸收特性是天然产物结构优化核心宗旨^[68-70]。

天然产物结构优化是连接活性天然分子与安全有效新药的关键桥梁,目前尚未形成覆盖“靶标-生源-毒性”的全链条结构优化体系,难以系统规避候选药物的多重风险,利用人工智能、结构生物学和合成生物学等前沿技术,发展全链条、智能化、理性化的结构优化体系,是提升中药新药研发成功率的迫切需求。笔者融合人工智能与大数据技术,解析药物-靶标间关键相互作用,结合生源合成路线理性设计及毒性智能预警,提出“靶标导向-生源优化-毒性规避”一体化结构优化新模式,并通过分析双胍衍生物药物苯乙双胍、丁双胍产生乳酸中毒风险基团,发现其氨基芳香化可能是产生毒性的原因,设计合成了规避乳酸中毒的高活性抗血小板二甲双胍衍生物D5a^[71]。该策略有效降低中药新药研发风险,为中药活性单体的高效发现与临床转化提供系统解决方案。见增强出版附加材料。

2.3 抗肺纤维化候选药物成药跨尺度评价体系 候选药物的成药性评价是决定其能否进入临床的“卡脖子”环节,核心在于以多维度、跨尺度证据对成药性进行前瞻性综合评价^[72-74]。笔者提出抗肺纤维化候选药物成药跨尺度评价体系,整合多源数据与跨尺度验证手段,涵盖药物的生物活性、毒性风险、药代动力学特性和靶标解析等多维度的评价指

标,提高候选药物临床转化的成功率。成药性跨尺度研究是药物研发中的关键环节,旨在通过多尺度(从分子到整体)、多维度(理化性质、生物学功能、安全性等)的整合分析,系统评估候选药物是否具备成为“有效、安全、可开发”药物的潜力,其核心是打破单一尺度的局限性,通过跨层次数据的协同验证,降低后期研发失败风险。见增强出版附加材料。

2.3.1 中药单体药物成药性跨尺度评价 中药单体药物的跨尺度成药性评价体系包括分子、细胞、动物、类器官等全流程研究,该体系集成多源证据,遵循全链条研发逻辑,通过多层次、多维度的系统性评价,为候选化合物研发和临床转化提供科学依据。

在分子水平上,采用SPR、等温滴定量热法(ITC)及分子动力学模拟等技术,定量分析药物与肺纤维化关键靶点的结合特性、选择性与构效关系(SAR),解析其靶标及作用机制。在细胞层面上,利用膜通透性(平行人工膜渗透性测定PAMPA、Caco-2模型)与细胞半数抑制浓度(IC₅₀)检测,结合人源肺成纤维细胞等疾病模型,评估药物对纤维化标志物(如 α -SMA、胶原蛋白)的抑制能力及对TGF- β /Smad、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)等通路的调控作用。在动物实验上,利用国际通用的肺纤维化模型,运用实时活体成像技术及质谱成像技术分析药物组织分布,并解析其与靶标在活体肺组织中的时空动态相互作用;以肺组织病理损伤、羟脯氨酸含量和肺功能指标[如用力肺活量(FVC)]作为核心疗效终点评价药物有效性;通过评估生殖毒性及肝肾安全性,明确其治疗窗和最大耐受剂量安全边界;通过药代动力学研究全面表征吸收、分布、代谢等参数,并关注细胞色素P450(CYP450)酶代谢行为及活性/毒性代谢产物鉴定,指导临床应用剂量和频次。在类器官模型评价方面,采用人诱导多能干细胞(iPSCs)来源的肺类器官或患者衍生类器官,模拟三维肺组织结构及纤维化微环境,评价药物药效和安全性,减少药物临床转化生物学效应的种属差异,搭建基础研究与临床应用桥梁。上述跨尺度成药性评价整合分子、细胞、动物及类器官等多层次模型数据,构建覆盖机制与表型的完整证据链,显著提升中药单体药物的临床转化成功率与研发决策可靠性。

POON等^[75]在开发新型溶血磷脂酸受体1(LPAR1)拮抗剂PIPE-791过程中,系统实施了跨尺度成药性评价:分子层面,通过钙流检测证实其对LPAR1的高选择性(IC₅₀=8 nmol·L⁻¹)及缓慢解离动力学特性;在细胞层面,基于人肺成纤维细胞模型证明其可显著抑制溶血磷脂酸(LPA)诱导的胶原表达(Co11A1, IC₅₀=1.1 nmol·L⁻¹)和细胞迁移(IC₅₀=1.5 nmol·L⁻¹);在动物层面,通过博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型证实其可显著降低肺羟脯氨酸含量(39%~41%)及支气管肺泡灌洗液中IL-1 β 水平(69.2%);在临床转化方面,采用放射性配体进行体内受体占有率研究,为临床剂量选择提供依据。该研究通过从分子、细胞、动物、人源病理组织等多层次成药性评价,系统验证了PIPE-791的有效性与安全性,充分体现了跨尺度评价在推进肺纤维化治疗药物开发中的关键作用。

现有跨尺度评价框架已覆盖“分子-细胞-动物”全链条,但各层数据仍靠人工拼接、缺乏时空对齐,成像终点与药效/毒性信号脱节,导致“机制-表型-体内行为”难以实时闭环,难以实现精准、可预测的临床转化推演。笔者融合人工智能与多模态成像等前沿技术,提出抗肺纤维化中药单体药物成药性跨尺度评价体系,针对特发性肺纤维化病理特征,设计合成了能够响应粘度变化的近红外荧光探针(NIR-PF),实现了活体细胞及肺纤维化实时成像,能够区分正常与纤维化病变组织^[76];通过簇内结构重组或前体化合物辅助的转化过程引起吸收光谱连续或阶梯式红移,构建了实时精准活体成像CdTe幻数团簇(MSC)技术^[77],对药物进行高灵敏度、实时与原位监测。该体系通过分子-细胞-组织/器官-动物多层次整合,能够系统评估候选药物的理化性质、靶点互作、药代毒理特征及有效性和安全性,最终为临床开发提供“是否值得推进”的科学依据。

2.3.2 中药单体药物跨尺度临床转化及真实世界研究 中药单体跨尺度临床转化与真实数据研究是“从实验室到病床”的系统工程,需通过分子-细胞-组织/器官-动物的多尺度机制与成药性验证,结合真实世界中广泛人群的疗效与安全性数据,实现临床“精准转化”,进而收集临床试验与真实世界证据(RWE)持续优化给药方案并指导产品迭代开发。

在药物临床转化阶段,基于生理药代动力学(PBPK)/药物动力学(PK)/药效动力学(PD)建模整合临床前及早期临床数据,可预测人体内药物行为并确定安全有效的剂量窗口。如BARTLETT等^[78]通过跨物种PBPK模型预测目标单体在人体内的肺靶向率(约70%)、清除率($0.02 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)与半衰期(约7 h),推断人体安全剂量范围($1 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)与半数有效浓度(EC_{50} 约 $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),为II期试验设计提供依据。药物上市后阶段,通过电子健康记录(EHR)、不良反应监测数据库及患者登记系统,系统收集药物在真实医疗环境中的响应数据,评价其真实世界实际疗效与安全性,为药物二次开发提供科学依据。ZHANG等^[63]基于药物临床真实世界研究的反馈信息,围绕药物设计开展了系列研究,利用人工智能技术优化临床试验流程与真实世界医疗实践,通过分析患者基因、病史等数据,精准匹配受试者并预测试验结果,显著缩短了药物二次开发周期。尽管现有临床转化与真实世界研究已初步实现了从实验室到临床的数据衔接,但其分析模式多为“单向推进”,缺乏临床实践与基础研发间高效、深度的双向反馈与闭环优化能力。笔者拟构建“基础-临床”双向反馈体系,深度融合多尺度数据与真实世界证据,强化中药人用经验对机制探索和化合物优化的“反向指导”,形成研发闭环,提升中药单体新药转化与上市药物二次开发的效率与精准性。

综上所述,中药单体成药性研究结合跨尺度临床转化与真实数据研究,本质上是通过“科学验证-转化优化-临床落地”的闭环,解决传统中药研发的核心痛点。其意义不仅在于提升单个中药单体的研发效率与临床价值,更在于推动中药产业从“经验驱动”向“数据驱动、科学驱动”转型,随着多组学技术、人工智能与真实世界研究的深度融合,将成为新

药开发的关键引擎。

3 传统方剂来源抗肺纤维化单体新药开发策略的应用

3.1 组织靶向新药发现 开发具有组织靶向新药策略的关键是从传统方剂中筛选具有组织特异性富集能力的活性成分^[79-81]。如JIANG等^[82]通过空间分辨代谢组学技术,结合网络药理学与超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法(UPLC-QTOF-MS/MS)分析,发现中药黄根中的活性成分茜草素-1-甲醚和茜草素在肺组织中特异性富集,并通过调控TGF- β_1 /Smad促纤维化信号通路及多种代谢通路(如精氨酸生物合成、甘油磷脂代谢等)发挥抗肺纤维化作用。CHEN等^[83]采用超高效液相色谱-三重四级杆串联质谱法(UPLC-QqQ-MS/MS)检测方法,开展口服罗汉果煎剂后血液及心、肝、脾、肺、肾中活性成分的体内分布动力学研究,发现siamenoside I、grosvenorine、11-O-mogroside V、mogroside II-E等9种活性成分在肺组织中的药时曲线下面积($\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$)和峰浓度(C_{max})显著高于其他组织,表明罗汉果主要药效成分在肺组织内高度富集。PRASAIN等^[84]通过液相色谱-质谱法(LC-MS)等分析了葛根中天然活性成分的药代动力学特征和组织分布规律,发现葛根素在肺组织中特异性富集。SHAN等^[85]利用细胞膜色谱(CMC)固定化蛋白的方法对肺、肾及肝组织亲和性成分进行了筛选,发现黄芩新素、吴茱萸苷、奥罗辛A、黄酮类化合物富集到肝组织。SHAO等^[86]通过二维细胞膜色谱(2D-CMC)结合LC-MS对中药复方粗提物进行分离鉴定,实现了非肺亲和性分子快速洗脱,特异性富集24个肺组织亲和分子,包括8个黄酮类化合物、8个酚酸类化合物、4个皂苷类化合物和4个丹参酮类化合物。笔者利用组织导向分子捕捉技术,从中药中筛选到了特异性富集于胰腺的天然产物薯蓣皂苷元,通过对其进行结构修饰优化,获得组织特异性导向更强的药物二氢薯蓣皂苷元,并证实其通过保护线粒体及抑制PI3K γ /Akt通路,改善胰腺炎与肺损伤^[87]。

3.2 抗纤维化新药创制及机制解析 根据中医“异病同治”理论,不同器官的纤维化虽病位各异,但存在“本虚标实”与“瘀血阻络”等共同病机,这与现代医学发现的纤维化共同通路在理论上高度契合^[88-89]。因此,以调控纤维化共同通路的关键靶标为导向,从中药中筛选具有明确抗纤维化活性的单体成分,并系统解析其作用机制,已成为抗纤维化新药创制的核心研究路径^[90-91]。

NOX4作为一种关键的活性氧类(ROS)生成酶,通过调控氧化应激和下游信号通路如TGF- β /Smad、MAPK及核因子E₂相关因子2(Nrf2),介导成纤维细胞活化^[92-93]。徐晨光等^[94]发现丹参中的丹参酸B靶向NOX4,抑制ROS介导的肝星状细胞活化,在肝纤维化小鼠模型中减少约30%的胶原积累。DU等^[95]研究表明黄芪中的黄芪苷通过调控NOX4活性,显著减轻心肌纤维化小鼠模型中的氧化损伤和纤维化区域面积。陈田等^[96]发现枸杞子中的甜菜碱通过抑制NOX4诱导的ROS生成,有效减缓皮肤纤维化中胶原纤维的异常增生。CHEN等^[97]证实了三七中的三七皂苷通过阻断NOX4介导的氧化应激,显著降低胰腺纤维化中的炎症反应

和纤维化程度。

TGF- β /Smad 信号可激活成纤维细胞/肝星状细胞中 α -SMA 与 I/III 型胶原表达介导肝、肺等纤维化病理学改变,是多器官纤维化发生与进展的核心驱动通路^[98-100]。ZHAO 等^[101]发现来源于苦参属的生物碱氧化苦参碱通过下调 TGF- β_1 表达并降低磷酸化(p)-Smad2/3 水平,显著抑制 Col1A1/Col3A1 等胶原基因表达减轻 CCl₄ 诱导的肝纤维化。LIU 等^[102]证实氧化苦参碱通过抑制 TGF- β /Smad 通路,降低 p-Smad2/3 与纤维化相关胶原沉积,改善肺纤维化。笔者发现清开灵颗粒中的活性成分猪去氧胆酸通过调控 TGF- β 信号通路,抑制肺组织胶原沉积,降低死亡率^[42]。

PPAR γ 作为调控糖脂代谢与炎症反应的关键核受体,在肝、肺、肾等多器官纤维化进程发挥重要作用^[103-104]。GUO 等^[105]发现三七皂苷 R₁ 通过激活 PPAR γ , 抑制 TGF- β_1 /Smads3 信号通路,减少肝星状细胞活化及胶原沉积,改善肝纤维化。ZENG 等^[106]发现细辛中的细辛脂素通过激活 PPAR γ , 双重抑制 TGF- β 介导的 Smad 与 Akt/MAPK 通路,显著减轻肺纤维化。张圣英^[107]发现灰兜巴提取物通过激活 PPAR γ , 抑制 CTGF/Smad3 信号,减少细胞外基质沉积,改善肾纤维化。

Gal-3 通过调控细胞增殖、分化及炎症反应,在器官纤维化进程中发挥重要作用^[38,108]。岳杉杉等^[109]发现柚皮苷能够显著下调 Gal-3 表达水平,进而抑制 TGF- β_1 /Smad 通路激活,有效缓解肾间质纤维化和肝纤维化。ZHANG 等^[110]发现甘草酸通过阻断 Gal-3 介导的核转录因子- κ B(NF- κ B) 和 MAPK 炎症信号通路,在肺纤维化和肝纤维化中表现出明显的保护效应。REN 等^[111]发现槲皮素可降低心脏和肾脏组织中 Gal-3 的表达水平,抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,从而改善心、肾纤维化。刘晗等^[112]发现绿原酸通过拮抗 Gal-3 介导的氧化应激反应,减少 ROS 生成和纤维化相关蛋白表达,对肾和肺纤维化均具有改善作用。

PDGF 与 CTGF 信号轴作为调控成纤维细胞增殖、活化和细胞外基质过度沉积的关键通路,在多种器官纤维化中均呈现异常激活状态,是纤维化治疗的重要靶点^[113-115]。WANG 等^[116]发现丹参中的活性成分丹参酚酸 B 和丹参酮 II_A 能够显著抑制 PDGF-C 与 CTGF 的表达,降低下游 Smad 和 ERK 信号通路的激活,缓解肾、肺及心脏纤维化。ZHANG 等^[117]发现白芍中的芍药苷通过干预 CTGF/PDGF 轴,抑制肝星状细胞活化,减轻肝纤维化。IMANISHI 等^[118]发现大黄中的大黄素和芦荟大黄素能够抑制 PDGF 信号介导的成纤维细胞增殖与胶原合成,在肾、肺及心脏纤维化中均表现保护效应。ALGANDABY 等^[119]发现淫羊藿中的淫羊藿苷可干预 CTGF 通路,缓解多器官纤维化进程。上述系列研究为中医“异病同治”理论指导下的基于泛靶标的抗肺纤维化中药单体筛选体系提供了实验佐证。

3.3 新药成药性跨尺度评价 对候选药物进行跨尺度成药性分析,是新药从基础研究到临床应用的决定性步骤^[120-121],核心在于通过多维度、跨尺度的整合分析,系统评估其开发潜力,以降低后期研发失败风险^[122-123]。这一过程整合了大

数据分析、体内外实验、类器官及临床前数据外推,形成多尺度、全链条的评价体系,为抗肺纤维化药物的高效开发提供科学保障。

候选药物能否穿越“死亡谷”迈入临床,关键取决于能否对其成药性作出跨尺度、前瞻性的系统预判。在抗肺纤维化药物研发中,百时美施贵宝(BMS)对 LPA1 受体抑制剂 BMS-986020 的优化过程是跨尺度评价的典型范例^[124-125]。尽管 BMS-986020 在 II 期临床试验中显示出抗纤维化潜力,却因严重的肝胆毒性被迫终止研发。BMS 团队通过跨尺度分析发现,其毒性源于 N-氨基甲酸酯代谢不稳定、高亲脂性及对肝转运蛋白胆汁酸盐输出泵蛋白、多药耐药蛋白、有机阴离子转运多肽 1B1(BSEP、MRP3、OATP1B1) 的抑制;基于这些关键发现,BMS 团队通过降低亲脂性、替换不稳定基团及减少对肝转运蛋白的抑制等结构优化策略,成功获得候选化合物 BMS-986278(Admilparant),在临床前模型中显示出优异的安全性、代谢稳定性及抗纤维化活性,目前已进入 III 期临床试验,有望为肺纤维化患者带来新的治疗选择^[125-126]。

优欣定胶囊(活性成分 S111)的成功研发充分证明跨尺度成药性评价策略的重要性^[127-128]。药物分子尺度,采用 PK 和 PD 整合模型与微量代谢物鉴定技术,锁定可穿透血脑屏障的活性代谢物 S111,并据此建立 95% 纯度的工业化结晶工艺。在细胞/类器官尺度,基于人源 iPSC-脑类器官证实 S111 选择性地增强 5-羟色胺(5-HT)能神经突触传递,同时大鼠 28 d 毒性试验显示其最大耐受剂量为人拟用剂量 1 000 倍以上,提前排除选择性 5-HT 再摄取抑制剂常见的镇静、性功能障碍等不良反应。在整体动物/数据外推尺度,利用 PBPK 模型将大鼠-犬-人三物种数据桥接,精准预测人体给药剂量,指导后续 I 期试验采用微剂量递增设计,结果受试者均未出现 \geq Grade 2 不良反应。优欣定通过“分子-细胞-整体-临床”闭环评价,仅用 30 个月即完成临床批文申报,验证了跨尺度成药性策略对加速中药来源单体进入临床的普适价值,为抗肺纤维化等复杂疾病的新药创制提供了可复制的范式。

笔者通过对设计合成的薯蓣皂苷天然衍生物 ACD 进行跨尺度成药性评价,研发了一种可滴眼治疗黄斑病变的新型药物^[129]。在分子尺度,证实 ACD 通过靶向 I,25D3-MARRS 促进自噬抑制病理性血管新生;在细胞尺度,发现该药物显著抑制内皮细胞迁移及管腔形成;在整体动物尺度,利用 SD 大鼠、恒河猴年龄相关性黄斑变性(AMD)模型验证其能够有效穿透角膜及血-眼屏障,显著减少脉络膜新生血管和纤维血管增生。该研究贯穿“分子-细胞-鼠-猴”层面的系统性评价,充分展示了跨尺度成药性验证在天然产物衍生物新药研发中优势,为眼科给药系统及抗 AMD 新药研发提供了可复制的范式。见增强出版附加材料。

4 总结与展望

针对肺纤维化临床治疗需求尚未得到满足的这一重大科学问题^[1-2],笔者提出 FIRST 传统方剂来源抗肺纤维化单体新药开发策略。该策略聚焦多器官纤维化共性病理机制与治疗策略,整合多组学分析与机器学习方法,系统挖掘跨

器官纤维化共性关键靶标;基于临床疗效确切的抗纤维化中药传统方剂,构建结构多样性的抗纤维化天然成分库;依托肺组织导向分子捕捉技术与泛靶标膜色谱智能筛选平台,建立兼具组织导向和抗肺纤维化活性的中药来源新药智能发现体系;以药靶互作及本草生源演化为指导,对候选分子进行结构优化,获得具有开发潜力的新型单体化合物;实时动态精确追踪候选药物在组织内与靶点的动态互作过程,阐明药物作用机制;实现兼具肺组织导向、高效低毒、优良成药性抗纤维化的中药来源单体新药突破,满足肺纤维化防治的重大迫切临床需求,实现从“缓症状”到“延生存、优质量”的飞跃式发展。

中国特色中药新药研发模式的创新为抗肺纤维化单体药物研究提供了新动能,笔者目前已构建涵盖肺组织特异性膜蛋白库、纤维化共性靶标群及肺组织导向天然成分库的“FIRST”筛选平台,并建立“智能筛选-实验验证-结构优化-毒性预警”一体化研发体系。未来,将利用中药基因编码天然多样性成分库、全基因组泛GPCR靶标库,并结合药靶同筛新药开发策略,进一步拓展“FIRST”体系在肺、肝、肾、心脏等器官纤维化治疗新药开发中的应用,深化靶标-组织-成分动态互作机制研究,为中医药防治重大疾病提供新的解决方案和关键技术支撑,为源于中药传统方剂的单体原创新药研发提供新范式,提升我国原创新药的自主创新能力与国际核心竞争力,推动民族医药产业高质量发展,为实现科技自立自强贡献积极力量。

[利益冲突] 陈士林为《中国实验方剂学杂志》副主编,未参与本文的审稿及编辑决策;本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] KOUDSTAAL T, FUNKE-CHAMBOUR M, KREUTER M, et al. Pulmonary fibrosis: From pathogenesis to clinical decision-making[J]. Trends Mol Med, 2023, 29(12): 1076-1087.
- [2] JIANG M, BU W, WANG X, et al. Pulmonary fibrosis: From mechanisms to therapies[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 515.
- [3] ZHENG H, ZHANG L, WANG C, et al. Metabolic dysregulation in pulmonary fibrosis: Insights into amino acid contributions and therapeutic potential[J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1): 411.
- [4] WIJSENBEK M, SUZUKI A, MAHER T M. Interstitial lung diseases[J]. Lancet, 2022, 400(10354): 769-786.
- [5] CRUWYS S, HEIN P, HUMPHRIES B, et al. Drug discovery and development in idiopathic pulmonary fibrosis: The changing landscape[J]. Drug Discov Today, 2024, 29(11): 104207.
- [6] SPAGNOLO P, KRÓPSKI J A, JONES M G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development[J]. Pharmacol Ther, 2021, 222: 107798.
- [7] LUO L, ZHOU J, LIU X, et al. Development of modern Chinese medicine guided by molecular compatibility theory[J]. J Adv Res, 2025, 73: 713-728.
- [8] GE N, YAN G, SUN H, et al. Version updates of strategies for drug discovery based on effective constituents of traditional Chinese medicine[J]. Acupunct Herb Med, 2023, 3(3): 158-179.

- [9] 张三印,张婷,陈伟,等. 基于全基因组泛受体的药靶同筛中药开发与评价新策略[J]. 药学学报, 2025, 60(8): 2375-2388. ZHANG S Y, ZHANG T, CHEN W, et al. A novel strategy for development and evaluation of traditional Chinese medicine based on genome-wide pan-receptor drug-target co-screening[J]. Acta Pharm Sin, 2025, 60(8): 2375-2388.
- [10] WANG X, HUANG M, LU Y, et al. Integrated metabolomics and network pharmacology reveal the PI3K/Akt-mediated therapeutic mechanism of *Abrus cantoniensis* in lipid metabolism disorders[J]. Phytomedicine, 2025, 145: 156953.
- [11] WANG H, ZHANG L, LI X, et al. Machine learning prediction for constructing a universal multidimensional information library of *Panax saponins* (ginsenosides)[J]. Food Chem, 2024, 439: 138106.
- [12] YANG C, MAO X, WU J, et al. Amelioration of lung fibrosis by total flavonoids of *Astragalus* via inflammatory modulation and epithelium regeneration[J]. Am J Chinese Med, 2023, 51(2): 373-389.
- [13] PENG J, LI X, FENG Q, et al. Anti-fibrotic effect of *Cordyceps sinensis* polysaccharide: Inhibiting HSC activation, TGF-beta1/Smad signalling, MMPs and TIMPs[J]. Exp Biol Med, 2013, 238(6): 668-677.
- [14] KONG D, CHEN L, HUANG W, et al. Combined therapy with ligustrazine and paeonol mitigates hepatic fibrosis through destroying mitochondrial integrity of stellate cell[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(4): 1255-1266.
- [15] FENG F, LI N, CHENG P, et al. Tanshinone II_A attenuates silica-induced pulmonary fibrosis via inhibition of TGF-beta1-Smad signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109586.
- [16] WANG J, FANG Y, ZHOU Y, et al. The main bioactive compound of *Panax notoginseng*, notoginsenoside R₁, alleviates pulmonary fibrosis via MBD2/SHIP and STAT3 pathway[J]. J Funct Foods, 2023, 110: 105881.
- [17] ZHOU Q, JIANG L, SU T, et al. Overview of aristolochic acid nephropathy: An update[J]. Kidney Res Clin Pract, 2023, 42(5): 579-590.
- [18] NEIDHART W, BREN V, BUR D, et al. The discovery of nonpeptide endothelin receptor antagonists. Progression towards bosentan[J]. Chimia, 1996, 50(11): 519-524.
- [19] GORRIE D, BRAVO M, FAN L. The yin and yang of the natural product triptolide and its interactions with XPB, an essential protein for gene expression and DNA repair[J]. Genes-Basel, 2024, 15(10): 1287.
- [20] LIU Y, SONG L, CHEN S, et al. Qingfei yin decoction in idiopathic pulmonary fibrosis: Lung-targeted components and PI3K-Akt modulation[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 351: 120071.
- [21] YANG M, ZHANG X, BAO S, et al. Maimendong decoction and its active ingredient, ophiopogonin D, alleviate bleomycin-induced pulmonary fibrosis by regulating the behavior of lung fibroblasts[J]. Chin Med, 2025, 20(1): 135.
- [22] TIAN J, ZHOU N, WANG H, et al. Identification of anti-fibrotic compounds from *Piper longum* L via hollow fiber cell fishing and

- high-performance liquid chromatography with *in vivo* and *in vitro* validation[J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 127.
- [23] LI Y, WAN C, LI F, et al. Indirubin attenuates sepsis by targeting the EGFR/SRC/PI3K and NF- κ B/MAPK signaling pathways in macrophages[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1542061.
- [24] WU S, YIN L, HAN K, et al. NAT10 accelerates pulmonary fibrosis through N4-acetylated TGF β 1-initiated epithelial-to-mesenchymal transition upon ambient fine particulate matter exposure[J]. *Environ Pollut*, 2023, 322: 121149.
- [25] ZHOU J, CHEN Y, CHEN J, et al. NAT10 mediates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction through ac4C modification of TGF β 1 mRNA[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2025, 41(1): 125.
- [26] ZHANG T, AN W, YOU S, et al. G protein-coupled receptors and traditional Chinese medicine: New thinks for the development of traditional Chinese medicine[J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 92.
- [27] BI Z, LI H, LIANG Y, et al. Emerging paradigms for target discovery of traditional medicines: A genome-wide pan-GPCR perspective[J]. *Innovation*, 2025, 6(3): 100774.
- [28] ZHANG P, ZHANG D, ZHOU W, et al. Network pharmacology: Towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine[J]. *Brief Bioinform*, 2023, 25(1): bbad518.
- [29] ZHAO M, WANG Y, FANG C, et al. Investigating the mechanism of anti-hepatic fibrosis action of Chiyin Heji based on network pharmacology, molecular docking and experimental validation[J]. *Nat Prod Res*, 2025, doi: 10.1080/14786419.2025.2537308.
- [30] BRANCO I, CHOUPINA A. Bioinformatics: New tools and applications in life science and personalized medicine[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(3): 937-951.
- [31] ZHOU X, YU X, WAN C, et al. NINJ1 regulates platelet activation and PANoptosis in septic disseminated intravascular coagulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4168.
- [32] LEE C, XIN G, LI F, et al. Calcium/p53/ninjurin 1 signaling mediates plasma membrane rupture of acinar cells in severe acute pancreatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11554.
- [33] BOUDREAU H E, CASTERLINE B W, RADA B, et al. Nox4 involvement in TGF- β and Smad3-driven induction of the epithelial-to-mesenchymal transition and migration of breast epithelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(7): 1489-1499.
- [34] MILAM J E, KESHAMOUNI V G, PHAN S H, et al. PPAR- γ agonists inhibit profibrotic phenotypes in human lung fibroblasts and bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(5): L891-L901.
- [35] REN Z, PAN X, LI J, et al. G protein coupled receptor 41 regulates fibroblast activation in pulmonary fibrosis via Galpha (i/o) and downstream Smad2/3 and ERK1/2 phosphorylation[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 191: 106754.
- [36] HUTTER S, VAN HAAFTEN W T, HUNERWADEL A, et al. Intestinal activation of pH-sensing receptor OGR1 [GPR68] contributes to fibrogenesis[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(11): 1348-1358.
- [37] CUI X, SHI E, LI J, et al. GPR87 promotes renal tubulointerstitial fibrosis by accelerating glycolysis and mitochondrial injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 189: 58-70.
- [38] CHEN Y, JIANG Q, XING X, et al. Macrophage derived galectin-3 promotes renal fibrosis and diabetic kidney disease by enhancing TGF β 1 signaling[J]. *Adv Sci*, 2025, 12(35): e04032.
- [39] 冯慧,周婷婷,黎子文,等. α -常春藤皂苷调控SNX10介导的谷氨酰胺代谢抑制肠上皮细胞恶性转化研究[J]. *中草药*, 2023, 54(7): 2135-2143.
- FENG H, ZHOU T T, LI Z W, et al. α -Hederin inhibits malignant transformation of intestinal epithelial cells by regulating SNX10-mediated glutamine metabolism[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(7): 2135-2143.
- [40] BAO S, CHEN T, CHEN J, et al. Multi-omics analysis reveals the mechanism of action of ophiopogonin D against pulmonary fibrosis[J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155078.
- [41] 余志银,陈伟,冷梁,等. 本草基因编码天然多样性成分库(GNDC)在中医药研究中的应用[J]. *药学报*, 2025, 60(11): 3408-3417.
- YU Z Y, CHEN W, LEN L, et al. Application of the gene-encoded natural diversity components repository (GNDC) in traditional Chinese medicine research[J]. *Acta Pharm Sin*, 2025, 60(11): 3408-3417.
- [42] LI H, XIN G, ZHOU Q, et al. Qingkailing granule alleviates pulmonary fibrosis by inhibiting PI3K/Akt and SRC/STAT3 signaling pathways[J]. *Bioorg Chem*, 2024, 146: 107286.
- [43] YAO Q, LIN F, FAN X, et al. Synergistic enzymatic and bioorthogonal reactions for selective prodrug activation in living systems[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5032.
- [44] MENG X, FU W, HUO M, et al. Insitu label-free visualization of tissue distributions of salidroside in multiple mouse organs by MALDI-MS imaging[J]. *Int J Mass Spectrom*, 2020, 453: 116347.
- [45] LIAO L, SONG X, WANG L, et al. Highly selective inhibition of IMPDH2 provides the basis of antineuroinflammation therapy[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(29): E5986-E5994.
- [46] 方亮,陶文康,程红艳,等. 中药引药上行的作用机制及其靶向制剂研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(10): 3312-3321.
- FANG L, TAO W K, CHENG H Y, et al. Research progress on mechanism of uplink of traditional Chinese medicine and its brain targeting preparations[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(10): 3312-3321.
- [47] 王永禄,王丽瑶,陈国广,等. 口服当归补血汤后阿魏酸在大鼠体内的组织分布[J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(7): 1800-1802.
- WANG Y L, WANG L Y, CHEN G G, et al. Tissue distribution of ferulic acid after oral administration of TangkueiBlood-supplementing decoction to rats[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2008, 19(7): 1800-1802.
- [48] ALVES L A, FERREIRA N, MARICATO V, et al. Graph neural networks as a potential tool in improving virtual screening programs[J]. *Front Chem*, 2021, 9: 787194.
- [49] ASMANI M, VELUMANI S, LI Y, et al. Fibrotic microtissue

- array to predict anti-fibrosis drug efficacy[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):2066.
- [50] ZHU H, ZHOU R, CAO D, et al. A pharmacophore-guided deep learning approach for bioactive molecular generation[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6234.
- [51] YANG H, WANG Y, LIU W, et al. Genome-wide pan-GPCR cell libraries accelerate drug discovery[J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14(10): 4296-4311.
- [52] CHEN W, SONG C, LENG L, et al. The application of artificial intelligence accelerates G protein-coupled receptor ligand discovery[J]. Engineering, 2024, 32: 18-28.
- [53] QIAO J, LI Y, ZENG R, et al. SARS-CoV-2 M(pro) inhibitors with antiviral activity in a transgenic mouse model[J]. Science, 2021, 371(6536): 1374-1378.
- [54] YANG Z, WANG K, ZHANG G, et al. A deep learning model for structure-based bioactivity optimization and its application in the bioactivity optimization of a SARS-CoV-2 main protease inhibitor [J]. Eur J Med Chem, 2025, 291: 117602.
- [55] CHEN S, ZHANG O, JIANG C, et al. Deep lead optimization enveloped in protein pocket and its application in designing potent and selective ligands targeting LTK protein[J]. Nat Mach Intell, 2025, 7(3): 448-458.
- [56] ZHOU Q, WU W, JIA K, et al. Design and characterization of PROTAC degraders specific to protein N-terminal methyltransferase 1[J]. Eur J Med Chem, 2022, 244: 114830.
- [57] SURAM B, CHENG Y X. Medicinal plant resin natural products: structural diversity and biological activities[J]. Nat Prod Rep, 2024, 41(10): 1471-1542.
- [58] CHEN W, YU Z, LENG L, et al. Artificial intelligence-curated repository of gene-encoded natural diverse components from herbal medicines[J]. Innovation, 2025, 6(12): 101011.
- [59] GHOSH S, CHISTI Y, BANERJEE U C. Production of shikimic acid[J]. Biotechnol Adv, 2012, 30(6): 1425-1431.
- [60] YAN R, XIE B, XIE K, et al. Unravelling and reconstructing the biosynthetic pathway of bergenin[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 3539.
- [61] WANG J, SONG J, ZHONG D, et al. Biomimetic synthesis of an antiviral cinnamoylphloroglucinol collection from *Cleistocalyx operculatus*: A synthetic strategy based on biogenetic building blocks[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2023, 62(50): e202312568.
- [62] DUAN F, XIN G, NIU H, et al. Chlorinated emodin as a natural antibacterial agent against drug-resistant bacteria through dual influence on bacterial cell membranes and DNA[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12721.
- [63] ZHANG K, YANG X, WANG Y, et al. Artificial intelligence in drug development[J]. Nat Med, 2025, 31(1): 45-59.
- [64] ADAMS R, HENRY K E, SRIDHARAN A, et al. Prospective, multi-site study of patient outcomes after implementation of the TREWS machine learning-based early warning system for sepsis [J]. Nat Med, 2022, 28(7): 1455-1460.
- [65] VERMA A A, STUKEL T A, COLACCI M, et al. Clinical evaluation of a machine learning-based early warning system for patient deterioration[J]. CMAJ, 2024, 196(30): E1027-E1037.
- [66] CUI H, HE Y, WANG Z, et al. Unveiling drug-induced osteotoxicity: A machine learning approach and webserver[J]. J Hazard Mater, 2025, 492: 138044.
- [67] DE SÁ A G C, LONG Y, PORTELLI S, et al. toxCSM: Comprehensive prediction of small molecule toxicity profiles[J]. Brief Bioinform, 2022, 23(5): 337.
- [68] YAMAMOTO K, SATO T, HAO A, et al. Development of a natural product optimization strategy for inhibitors against MraY, a promising antibacterial target[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 5085.
- [69] LEE C, WANG P H, TSENG Y J. Digital annealing optimization for natural product structure elucidation[J]. Brief Bioinform, 2024, 25(6): bbae600.
- [70] LIU C, WANG W, MIAO R, et al. Structure optimization of natural product piperine to obtain novel and potent analogs with anti-inflammation pain and urate-lowering effect[J]. Eur J Med Chem, 2025, 292: 117649.
- [71] XIN G, MING Y, JI C, et al. Novel potent antiplatelet thrombotic agent derived from biguanide for ischemic stroke[J]. Eur J Med Chem, 2020, 200: 112462.
- [72] LEE K, JANG J, SEO S, et al. Drug-likeness scoring based on unsupervised learning[J]. Chem Sci, 2022, 13(2): 554-565.
- [73] RAVINDAR L, HASBULLAH S A, RAKESH K P, et al. Triazole hybrid compounds: A new frontier in malaria treatment[J]. Eur J Med Chem, 2023, 259: 115694.
- [74] WANG S, DONG G, SHENG C. Structural simplification of natural products[J]. Chem Rev, 2019, 119(6): 4180-4220.
- [75] POON M, LORRAIN K, BROADHEAD A, et al. The LPAR1 antagonist, PIPE-791 produces antifibrotic effects in models of lung fibrosis[J]. Resp Res, 2025, 26(1): 265.
- [76] ZHAN Z, WEI Z, YING B, et al. A near-infrared fluorescent probe for visualizing viscosity fluxes in live cells and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Sensor Actuat B-chem, 2022, 371: 132575.
- [77] LUAN C, SHEN Q, ROWELL N, et al. A real-time *in situ* demonstration of direct and indirect transformation pathways in CdTe magic-size clusters at room temperature[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2022, 61(35): e202205784.
- [78] BARTLETT D W, GILBERT A M. Translational PK-PD for targeted protein degradation[J]. Chem Soc Rev, 2022, 51(9): 3477-3486.
- [79] LIANG J, WANG W F, ZHANG Y, et al. Fructooligosaccharides and fructans from *Platycodon grandiflorum*: Structural characterization, lung-oriented guidance and targetability[J]. Carbohydr Polym, 2024, 323: 121457.
- [80] LIANG J, LI Y, CHAI Y, et al. Revealing the Yin-Jing mystery veil of *Platycodon grandiflorum* by potentiating therapeutic effects and lung-oriented guidance property [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 322: 117587.
- [81] 张雨曦. 盐酸川芎嗪肺靶向微粒制剂的制备及其细胞毒性考察[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.

- ZHANG Y X. Preparation and cytotoxicity investigation of ligustrazine hydrochloride particles[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2014.
- [82] JIANG H, ZHENG B, HU G, et al. Spatially resolved metabolomics visualizes heterogeneous distribution of metabolites in lung tissue and the anti-pulmonary fibrosis effect of *Prismatomeris connate* extract[J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(9): 100971.
- [83] CHEN G, WU J, HUANG H, et al. The dynamic distribution patterns and lung targeting efficiency in rats of 9 bioactive components in *Siraitia grosvenorii*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340: 119233.
- [84] PRASAIN J K, PENG N, MOORE R, et al. Tissue distribution of puerarin and its conjugated metabolites in rats assessed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(1): 65-71.
- [85] SHAN Y, LU J, QIAN H, et al. Immobilized protein strategies based on cell membrane chromatography and its application in discovering active and toxic substances in traditional Chinese medicine[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 210: 107492.
- [86] SHAO S M, JI X, WANG X, et al. Two-dimensional cell membrane chromatography guided screening of myocardial protective compounds from Yindan Xinnaotong soft capsule[J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 5.
- [87] SHEN Y, WEN L, ZHANG R, et al. Dihydrodiosgenin protects against experimental acute pancreatitis and associated lung injury through mitochondrial protection and PI3K γ /Akt inhibition[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(10): 1621-1636.
- [88] ZHAI X, WANG X, WANG L, et al. Treating different diseases with the same method—a traditional Chinese medicine concept analyzed for its biological basis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 946.
- [89] 高宁, 孙雨颀, 庞稳泰, 等. 基于“异病同治”浅析络脉癥瘕与器官纤维化[J]. *天津中医药*, 2024, 41(11): 1394-1397.
- GAO N, SUN Y J, PANG W T, et al. Analysis of collateral syndrome and organ fibrosis based on treating different diseases with the same method[J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2024, 41(11): 1394-1397.
- [90] XUE X, LIU R, CAI Y, et al. Hyodeoxycholic acid ameliorates cholestatic liver fibrosis by facilitating m⁶A-regulated expression of a novel anti-fibrotic target ETV4[J]. *J Hepatol*, 2025, 83(1): 52-69.
- [91] ZHAO X, KWAN J Y Y, YIP K, et al. Targeting metabolic dysregulation for fibrosis therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(1): 57-75.
- [92] DU J, SUN J, LI N, et al. beta-Arrestin2 deficiency attenuates oxidative stress in mouse hepatic fibrosis through modulation of NOX4[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(7): 1090-1100.
- [93] MIR S, ORMSBEE GOLDEN B D, GRIESS B J, et al. Upregulation of Nox4 induces a pro-survival Nrf2 response in cancer-associated fibroblasts that promotes tumorigenesis and metastasis, in part via Birc5 induction[J]. *Breast Cancer Res*, 2022, 24(1): 48.
- [94] 徐晨光, 闫洁, 陈蓝羽, 等. 丹参有效成分抗肝纤维化作用机制的研究进展[J]. *环球中医药*, 2013, 6(4): 305-308.
- XU C G, YAN J, CHEN L Y, et al. Research progress in anti-hepatic fibrosis mechanism of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Global Tradit Chin Med*, 2013, 6(4): 305-308.
- [95] DU X, SHI L, CHEN Z, et al. Astragaloside IV ameliorates isoprenaline-induced cardiac fibrosis in mice via modulating gut microbiota and fecal metabolites[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 836150.
- [96] 陈田, 周利红, 崔文广. 甜菜碱在化妆品中的应用进展[J]. *日用化学品科学*, 2023, 46(9): 55-61.
- CHEN T, ZHOU L H, CUI W G. Progress in the application of betaine in cosmetics [J]. *Detergent Cosmetics*, 2023, 46(9): 55-61.
- [97] CHEN J, ZHU G, XIAO W, et al. Ginsenoside Rg₁ ameliorates pancreatic injuries via the AMPK/mTOR pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 779-794.
- [98] ZHANG L, LIU C, MENG X, et al. Smad2 protects against TGF-beta1/Smad3-mediated collagen synthesis in human hepatic stellate cells during hepatic fibrosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 400(1/2): 17-28.
- [99] WAN L, PENG H, NI Y, et al. The miR-23b/27b/24-1 cluster inhibits hepatic fibrosis by inactivating hepatic stellate cells[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(5): 1393-1412.
- [100] ORUQAJ G, KARNATI S, KOTARKONDA L K, et al. Transforming growth factor-beta1 regulates peroxisomal genes/proteins via Smad signaling in idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts and transgenic mouse models[J]. *Am J Pathol*, 2023, 193(3): 259-274.
- [101] ZHAO H, ZHANG Z, CHAI X, et al. Oxymatrine attenuates CCl₄-induced hepatic fibrosis via modulation of TLR4-dependent inflammatory and TGF-beta1 signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 36: 249-255.
- [102] LIU L, LU W, MA Z, et al. Oxymatrine attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via the inhibition of inducible nitric oxide synthase expression and the TGF-beta/Smad signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(5): 815-822.
- [103] YOON Y S, KIM S Y, KIM M J, et al. PPARgamma activation following apoptotic cell instillation promotes resolution of lung inflammation and fibrosis via regulation of efferocytosis and proresolving cytokines[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(5): 1031-1046.
- [104] NEMETH A, MOZES M M, CALVIER L, et al. The PPARgamma agonist pioglitazone prevents TGF-beta induced renal fibrosis by repressing EGR-1 and STAT3 [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 245.
- [105] GUO C, LAI L, MA B, et al. Notoginsenoside R₁ targets PPAR-gamma to inhibit hepatic stellate cell activation and ameliorates liver fibrosis[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 437(1): 113992.
- [106] ZENG Q, ZHOU T, HUANG W, et al. Asarinin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by activating PPARgamma

- [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14706.
- [107] 张圣英. 灰兔巴通过激活PPAR γ 介导TGF- β /Smad信号通路抑制高糖诱导的HK-2细胞纤维化机制研究[D]. 承德: 承德医学院, 2023.
ZHANG S Y. Study on the mechanism of Huidouba inhibits hyperglycemia-induced HK-2 cell fibrosis by activating PPAR γ mediated TGF- β /Smad signaling pathway[D]. Chengde: Chengde Medical University, 2023.
- [108] HUMPHRIES D C, MILLS R, DOBIE R, et al. Selective myeloid depletion of galectin-3 offers protection against acute and chronic lung injury[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 715986.
- [109] 岳杉杉, 彭安康, 马泽江, 等. 柚皮素通过调控TGF- β /Smad通路抑制肝纤维化[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(2): 248-254.
YUE S S, PENG A K, MA Z J, et al. The protective effects of naringenin on liver fibrosis by regulating TGF- β /Smad pathway[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2022, 38(2): 248-254.
- [110] ZHANG X, LI B, ZHANG X, et al. 18beta-Glycyrrhetic acid monoglucuronide (GAMG) alleviates single-walled carbon nanotubes (SWCNT)-induced lung inflammation and fibrosis in mice through PI3K/Akt/NF-kappaB signaling pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 242: 113858.
- [111] REN J, LI J, LIU X, et al. Quercetin inhibits fibroblast activation and kidney fibrosis involving the suppression of mammalian target of rapamycin and beta-catenin signaling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23968.
- [112] 刘晗, 李春玉, 王显鹤, 等. 绿原酸抗纤维化研究进展[J]. *广东化工*, 2025, 52(8): 81-83.
LIU H, LI C Y, WANG X H, et al. Research progress of chlorogenic acid anti-fibrosis[J]. *Guangdong Chem Ind*, 2025, 52(8): 81-83.
- [113] SHAFIEIAN M, CHEN S, WU S. Integrin-linked kinase mediates CTGF-induced epithelial to mesenchymal transition in alveolar type II epithelial cells[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(4): 520-527.
- [114] TAKAMURA N, RENAUD L, DA SILVEIRA W A, et al. PDGF promotes dermal fibroblast activation via a novel mechanism mediated by signaling through MCHR1 [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 745308.
- [115] KOK H M, FALKE L L, GOLDSCHMEDING R, et al. Targeting CTGF, EGF and PDGF pathways to prevent progression of kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(12): 700-711.
- [116] WANG D, HUANG R, CHENG X, et al. Tanshinone II_A attenuates renal fibrosis and inflammation via altering expression of TGF-beta/Smad and NF-kappaB signaling pathway in 5/6 nephrectomized rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1): 4-12.
- [117] ZHANG L, WEI W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107452.
- [118] IMANISHI Y, MAEDA N, OTOGAWA K, et al. Herb medicine Inchin-ko-to (TJ-135) regulates PDGF-BB-dependent signaling pathways of hepatic stellate cells in primary culture and attenuates development of liver fibrosis induced by thioacetamide administration in rats[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(2): 242-250.
- [119] ALGANDABY M M, BREIKAA R M, EID B G, et al. Icariin protects against thioacetamide-induced liver fibrosis in rats: Implication of anti-angiogenic and anti-autophagic properties[J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(4): 616-624.
- [120] HARVEY A L, EDRADA-EBEL R, QUINN R J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(2): 111-129.
- [121] HONORIO K M, MODA T L, ANDRICOPULO A D. Pharmacokinetic properties and *in silico* ADME modeling in drug discovery[J]. *Med Chem*, 2013, 9(2): 163-176.
- [122] CLARELLI F, LIANG J, MARTINECZ A, et al. Multi-scale modeling of drug binding kinetics to predict drug efficacy[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(3): 381-394.
- [123] ABI HUSSEIN H, GENEIX C, PETITJEAN M, et al. Global vision of druggability issues: Applications and perspectives[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(2): 404-415.
- [124] PALMER S M, SNYDER L, TODD J L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial of BMS-986020, a lysophosphatidic acid receptor antagonist for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2018, 154(5): 1061-1069.
- [125] CHENG P T W, KALTENBACH R F, ZHANG H, et al. Discovery of an oxycyclohexyl acid lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA1) antagonist BMS-986278 for the treatment of pulmonary fibrotic diseases[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(21): 15549-15581.
- [126] MARTINEZ F J, CORTE T J, COTTIN V, et al. Design and rationale of a phase 3 trial for admilparant (BMS-986278), an oral lysophosphatidic acid receptor 1 antagonist, in patients with progressive pulmonary fibrosis: ALOFT-PPF[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2025, 211(Abstracts): A3543.
- [127] GUO P, WANG Z, SUN L, et al. 20 (S)-Protopanaxadiol alleviates DRP1-mediated mitochondrial dysfunction in a depressive model *in vitro* and *in vivo* via the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway[J]. *Molecules*, 2024, 29(21): 5085.
- [128] KIM Y H, KIM Y C, JANG D, et al. Development of 20 (S)-protopanaxadiol-loaded SNEDDS preconcentrate using comprehensive phase diagram for the enhanced dissolution and oral bioavailability[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(4): 362.
- [129] XIN G, ZHANG M, ZHONG Z, et al. Ophthalmic drops with nanoparticles derived from a natural product for treating age-related macular degeneration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(52): 57710-57720.

[责任编辑 吕冬梅]