

基于泛素化修饰的中药干预疾病靶标机制研究进展综述

蒋桢怡^{1*}, 曾令翰^{1*}, 杨通艳², 欧展瑜^{1#}

¹广西医科大学肿瘤医学院, 广西 南宁

²桂林医科大学第二临床医学院, 广西 桂林

收稿日期: 2026年6月2日; 录用日期: 2026年6月26日; 发布日期: 2026年7月2日

摘 要

泛素化修饰作为蛋白质翻译后修饰的核心机制, 在细胞周期调控、信号转导、免疫应答及疾病发生发展中发挥着关键作用。近年来, 中药活性成分通过调控泛素-蛋白酶体系统(UPS)干预疾病靶标的研究日益深入, 为揭示中药多靶点、多途径的作用机制提供了全新视角。本文系统综述了泛素化修饰的基本过程及其在肿瘤、神经退行性疾病、炎症性疾病中的病理意义, 重点分析了中药单体及复方通过调节E3泛素连接酶、去泛素化酶及底物蛋白泛素化水平干预疾病靶标的分子机制, 并探讨了基于泛素化修饰的中药研究策略与未来方向, 旨在为中药现代化研究及新药开发提供理论依据。

关键词

泛素化修饰, 中药, 疾病靶标, E3泛素连接酶, 去泛素化酶, 分子机制

Advances in Mechanism Research of Traditional Chinese Medicine Targeting Diseases via Ubiquitination Modification

Zhenyi Jiang^{1*}, Linghan Zeng^{1*}, Tongyan Yang², Zhanyu Ou^{1#}

¹Oncology School, Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

²Second Clinical Medical College, Guilin Medical University, Guilin Guangxi

Received: June 2, 2026; accepted: June 26, 2026; published: July 2, 2026

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 蒋桢怡, 曾令翰, 杨通艳, 欧展瑜. 基于泛素化修饰的中药干预疾病靶标机制研究进展综述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 262-274. DOI: 10.12677/acm.2026.1672523

Abstract

As a core post-translational modification mechanism of proteins, ubiquitination plays a vital role in cell cycle regulation, signal transduction, immune response and disease pathogenesis. In recent years, studies on the intervention of disease targets by active ingredients of traditional Chinese medicine via regulating the ubiquitin-proteasome system (UPS) have advanced steadily, offering a novel perspective to elucidate the multi-target and multi-pathway pharmacological mechanisms of traditional Chinese medicine. This paper systematically reviews the fundamental process of ubiquitination and its pathological implications in tumors, neurodegenerative diseases and inflammatory diseases. It mainly analyzes the molecular mechanisms by which Chinese medicinal monomers and formulas interfere with disease targets through modulating E3 ubiquitin ligases, deubiquitinases and the ubiquitination level of substrate proteins. Furthermore, research strategies and future prospects of traditional Chinese medicine based on ubiquitination modification are discussed, aiming to provide theoretical references for the modernization research and new drug development of traditional Chinese medicine.

Keywords

Ubiquitination Modification, Traditional Chinese Medicine, Disease Target, E3 Ubiquitin Ligase, Deubiquitinase, Molecular Mechanism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

泛素化修饰是细胞内蛋白质降解与功能调控的核心机制,经泛素激活酶(E1)、泛素结合酶(E2)和泛素连接酶(E3)级联反应标记底物蛋白,既可介导其经 26S 蛋白酶体降解,也能调控蛋白活性、胞内定位及分子互作[1]。该过程异常与肿瘤、神经退行性疾病、自身免疫病等多种重大疾病的发生发展密切相关[2]。中药具有多成分、多靶点、多通路的整体调控特征,其分子机制长期缺乏系统阐释。随着泛素化研究不断深入,诸多研究证实,中药活性成分可通过调控泛素化修饰关键节点,靶向干预疾病通路,进而发挥药理作用[3]。姜黄素、雷公藤甲素、黄芩苷等中药单体已被证实可影响肿瘤抑制因子 p53、NF- κ B、HIF-1 α 等蛋白的泛素化水平,进而调控细胞凋亡、炎症反应及血管生成[4]。当前相关研究仍存在系统性欠缺、机制探究较浅等问题。本文基于泛素化修饰生物学基础,系统梳理中药调控疾病靶标泛素化的研究进展,为中药机制解析与精准药物研发提供理论参考。

泛素化修饰是一个由 E1、E2 和 E3 酶协同催化的多步骤过程[1]。泛素化修饰的结果多样,其中最为经典的是通过形成 K48 连接的多聚泛素链,标记底物蛋白被 26S 蛋白酶体识别并降解[5]。此外,泛素化还可通过 K63 连接等方式调控蛋白质的活性、定位及蛋白-蛋白相互作用,参与 DNA 修复、信号转导等过程[6]。去泛素化酶(DUBs)则通过水解泛素链,逆转泛素化修饰,维持细胞内泛素化水平的动态平衡[7]。因此,泛素化与去泛素化过程的精细调控对于维持细胞稳态至关重要,其失调是多种疾病发生发展的重要分子基础。

中药活性成分可通过直接或间接方式干预泛素化修饰网络中的关键节点,从而发挥治疗作用。一方

面, 部分中药成分可直接靶向 E1、E2 或 E3 酶, 影响其活性。例如, 1 β -羟基土木香内酯可通过共价结合 E2 酶 UbcH5s 的 Cys85 位点, 抑制其活性, 从而影响底物蛋白的泛素化水平[8]。另一方面, 更多中药成分通过调控 E3 连接酶或去泛素化酶的表达或活性, 间接影响特定底物蛋白的泛素化降解。例如, 中药活性成分薯蓣皂苷被证实是一种新型的泛素-蛋白酶体系统(UPS)抑制剂, 可通过抑制细胞内去泛素化酶活性, 增强细胞内泛素化水平, 从而抑制肿瘤细胞增殖[9]。此外, 中药复方如清毒栓可通过调控 P53 泛素化降解途径中的 HPV16E6、E6-AP 等蛋白表达, 升高 P53 蛋白水平, 从而抑制宫颈癌 SiHa 细胞增殖[10]。这些研究表明, 中药通过多靶点、多途径调控泛素化修饰网络, 是其发挥广泛药理活性的重要分子机制之一。

在肿瘤领域, 中药活性成分可经调控泛素化修饰作用疾病靶点, 如小檗碱靶向 BCR-ABL 蛋白, 促其泛素化降解, 进而抑制慢性粒细胞白血病[11]。THB 可促进 SRC-3 蛋白泛素化降解, 阻滞相关信号通路, 诱导非小细胞肺癌细胞凋亡[12]。在结直肠癌研究中, 雷公藤红素可通过上调去泛素化酶 CYLD 的表达, 促进 RIP1 蛋白的去泛素化, 从而增强 TNF- α 对结肠癌细胞的凋亡诱导活性[13]。此外, 中药复方黄芪四君子汤可通过增加 T 细胞胞内泛素化水平, 促使 PD1 表达下调, 从而重塑肿瘤免疫微环境, 抑制胃癌细胞增殖[14]。这些研究揭示了中药通过靶向泛素化修饰调控肿瘤发生发展的分子机制, 为中药抗肿瘤药物的开发提供了新的思路。

在炎症与代谢性疾病中, 中药调控泛素化修饰的作用同样备受关注。例如, 姜黄素调控 HSP60 泛素化, 改变其表达与分泌, 抑制癌症发展[15]。叶绿酸可通过调控 Nrf2 介导的线粒体 HSP60 释放, 减轻对乙酰氨基酚诱导的肝脏炎症损伤[16]。此外, 苏黄止咳胶囊抑制 Drp1 活化, 维护线粒体稳定, 促 NLRP3 泛素降解, 实现抗炎效果[17]。在糖尿病并发症研究中, 大蒜素可通过上调 Nrf2、下调 NF- κ B, 减轻糖尿病大血管病变的炎症反应[18]。槲皮素则可通过调控 P2X7R 介导的 PI3K/Keap1/Nrf2 氧化应激信号通路, 减轻乙醇诱导的肝脏脂肪变性[19]。这些研究为中药通过调控泛素化修饰治疗炎症和代谢性疾病提供了重要的理论依据。

在神经退行性疾病领域, 中药活性成分通过调控泛素化修饰发挥神经保护作用的研究也取得了进展。例如, 新型川芎嗪衍生物 T-006 可通过调节 Akt/GSK3 β 信号, 恢复 MEF2D、PGC1 α 和 Nrf1/2 的表达, 并促进 Nrf2 核转位, 从而在帕金森病模型中发挥神经保护和神经再生作用[20]。此外, 基于网络药理学研究预测, 白芍治疗帕金森病的机制可能涉及泛素样蛋白连接酶结合等生物学过程[21]。逍遥散作为治疗抑郁症的经典方剂, 其抗抑郁机制也可能与调节泛素化水平, 进而影响神经递质、突触可塑性、神经炎症及氧化应激等过程有关[22]。这些研究初步揭示了中药通过调控泛素化修饰干预神经退行性疾病的潜力, 但相关机制仍需进一步深入探索。

综上所述, 中药通过调控泛素化修饰干预疾病靶标的研究已取得显著进展, 涵盖了肿瘤、炎症、代谢性疾病及神经退行性疾病等多个领域。中药活性成分及复方可通过直接或间接方式影响 E1、E2、E3 酶及去泛素化酶的活性, 调控关键信号蛋白(如 p53、NF- κ B、Nrf2、HSP60 等)的泛素化水平, 从而发挥治疗作用[23]。中药复方不以阻滞单一靶点起效, 而是以多活性成分作用于泛素通路多个网络节点, 协同调控 E1、E2、去泛素酶等关键分子修正紊乱的泛素化调控链路。不同于西药靶向单点的强效干预, 方药多点微调失衡的 UPS 网络, 逐步清除病理性聚集蛋白, 循序渐进重塑机体泛素系统稳态(见图 1)。然而, 目前该领域的研究仍存在系统性不足、机制深度有限等问题, 例如多数研究仅停留在单一成分或单一靶点的验证, 缺乏对中药多成分、多靶点协同调控泛素化网络的整体认识。未来, 应结合蛋白质组学、泛素化组学等新技术, 系统解析中药对泛素化修饰网络的调控图谱, 并深入阐明其分子机制, 为中药作用机制的深入解析及精准药物开发提供科学依据。

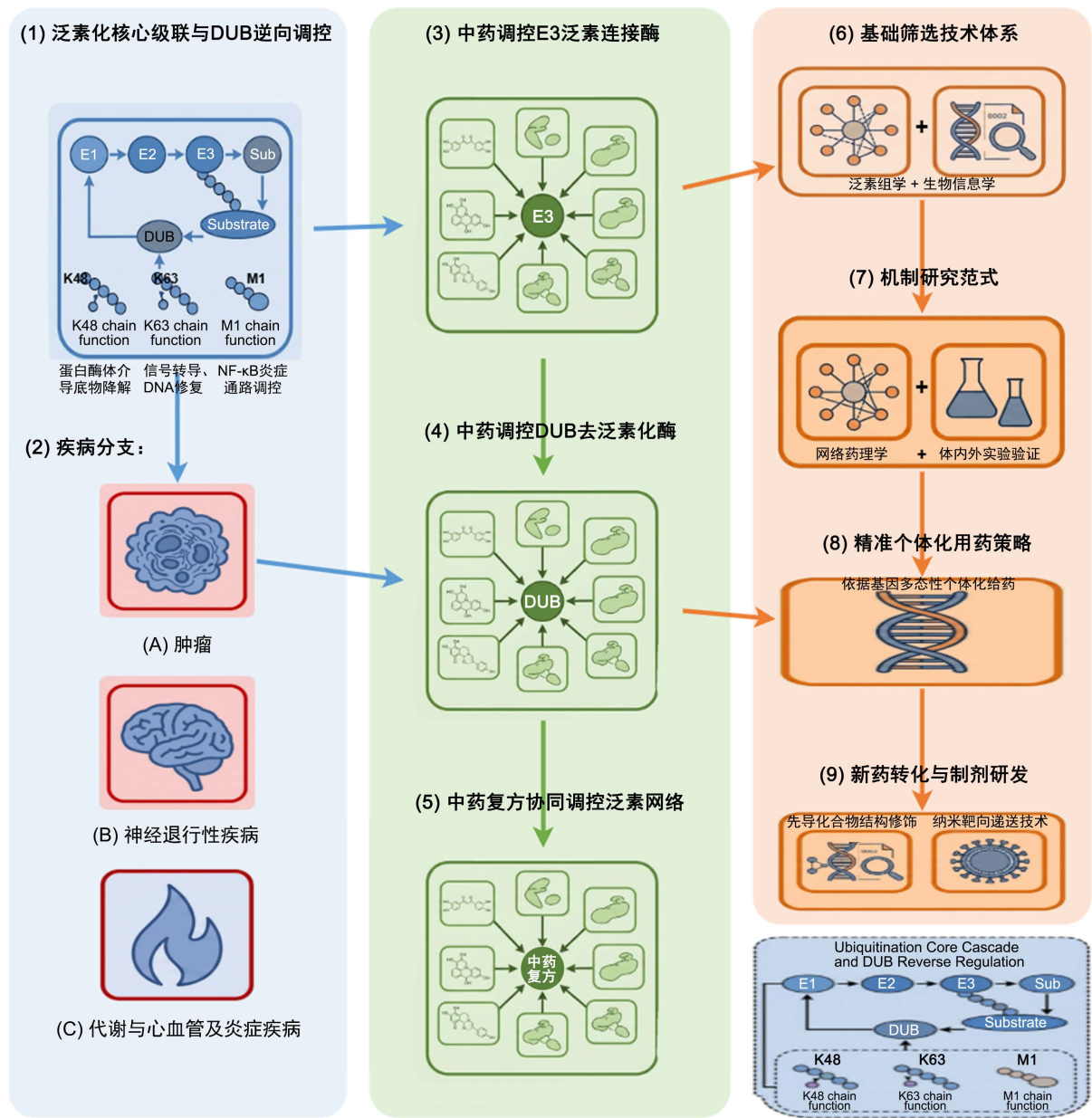


Figure 1. Translational research framework of traditional Chinese medicine in preventing and treating diseases mediated by the ubiquitination pathway

图 1. 泛素化通路介导中药防治疾病的转化研究框架

2. 泛素化修饰的生物学基础及其在疾病中的病理意义

2.1. 泛素化修饰的分子机制与调控网络

泛素化修饰是一个由 E1 泛素激活酶、E2 泛素结合酶和 E3 泛素连接酶依次催化的级联反应过程。其中, E3 泛素连接酶是决定底物特异性的关键因素, 人类基因组中已鉴定出超过 600 种 E3 连接酶, 主要分为 RING、HECT 和 RBR 等家族[24]。这些 E3 连接酶功能失常会引发蛋白降解紊乱, FBXW7 低表达会加剧乳腺癌恶化与化疗耐药[25]。此外, 去泛素化酶(DUBs)通过水解泛素链来逆转泛素化过程, 与 E3 连接酶共同维持细胞内泛素化的动态平衡[26]。目前已发现约 100 种 DUBs, 包括 USP、UCH、OTU 等

家族成员, 它们在肿瘤和神经退行性疾病中发挥着双重调控作用[27]。例如, USP7 通过去泛素化稳定 MDM2 和 MDMX, 从而抑制 p53 的抑癌功能, 促进肿瘤的发生发展[28]。泛素链的连接类型(如 K48、K63、M1 等)决定了底物的不同命运: K48 连接主要介导蛋白酶体降解, K63 连接参与信号转导和 DNA 修复, 而 M1 连接则调控 NF- κ B 通路[29]。这些不同连接类型的异常与多种疾病表型密切相关, 例如在胰腺癌中, 泛素化编码的改写通过调控铁死亡、肿瘤微环境和代谢重编程等过程, 促进了肿瘤的生长和转移[30]。

2.2. 泛素化修饰在肿瘤发生发展中的作用

泛素化修饰在肿瘤发生发展中扮演着至关重要的角色, 其通过调控关键蛋白的稳定性来影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移和免疫逃逸。癌蛋白泛素化失衡影响其稳定性, E3 连接酶与 DUBs 调控紊乱, 推动结直肠癌进展[31]。此外, 泛素化修饰还调控肿瘤微环境中的免疫检查点分子, 如 PD-L1。PD-L1 的 K63 泛素化可促进其膜定位, 而 K48 泛素化则介导其降解[32]。中药可通过干预这一过程来增强抗肿瘤免疫应答, 例如, 黄芪四君子汤通过增加 T 细胞胞内泛素化水平, 促使 PD1 表达下调, 从而抑制胃癌细胞的增殖[14]。在骨肉瘤中, 泛素化系统的失调, 包括泛素化和去泛素化过程的异常, 已被认为是驱动肿瘤发展、进展和化疗耐药的关键因素[33]。

2.3. 泛素化修饰在神经退行性疾病中的病理意义

泛素化修饰的失调是多种神经退行性疾病的核心病理特征之一, 其通过影响关键致病蛋白的聚集和清除, 参与疾病的发生发展。在阿尔茨海默病中, tau 蛋白的异常泛素化导致神经原纤维缠结形成, 而 β -淀粉样蛋白(A β)的积累与泛素-蛋白酶体系统功能障碍相关[34]。E3 连接酶 CHIP 可促进 tau 蛋白降解, 其活性下降会加速疾病进展。此外, 当归芍药散中的多糖成分可能通过调节泛素化等生理过程来治疗阿尔茨海默病[35]。在帕金森病中, α -突触核蛋白的泛素化异常是路易小体形成的核心事件, E3 连接酶 Parkin 和去泛素化酶 USP8 的突变或功能失调导致 α -突触核蛋白聚集, 引发多巴胺能神经元死亡[36]。研究表明, 特定的 DUBs, 如 USP 家族成员, 通过调控 α -突触核蛋白的聚集、线粒体氧化应激和铁稳态等过程, 在帕金森病的发病机制中发挥关键作用, 使其成为潜在的治疗靶点[37]。中药可通过调节这些酶的活性来减轻蛋白毒性, 例如, 白芍中的活性成分可能通过调控泛素样蛋白连接酶结合等生物学过程, 对帕金森病发挥治疗作用[21]。这些发现强调了泛素化修饰在神经退行性疾病中的关键作用, 并为开发针对性的治疗策略提供了新的方向。

3. 中药活性成分通过调控泛素化修饰干预疾病靶标的机制

3.1. 中药调控 E3 泛素连接酶活性干预肿瘤靶标

中药活性成分通过调控 E3 泛素连接酶的活性, 影响关键肿瘤相关蛋白的稳定性, 是干预肿瘤发生发展的重要机制之一。姜黄素类似物 ALZ003 被发现可通过诱导 FBXL2 介导的雄激素受体(AR)泛素化降解, 抑制胶质母细胞瘤的生长, 并克服替莫唑胺耐药性[38], 上调 E3 连接酶 SCF β -TrCP, 促进 β -catenin 的泛素化降解, 从而抑制 Wnt 信号通路, 阻断肿瘤细胞增殖[15]。雷公藤甲素可上调 E3 连接酶 TRIM25, 增强 RIG-I 的 K63 泛素化, 激活天然免疫应答, 发挥免疫调节作用[39]。黄芩苷通过上调 E3 连接酶 FBXW7, 促进原癌蛋白 c-Myc 的泛素化降解, 从而抑制结直肠癌和肝癌细胞的增殖[40]。同时, 黄芩苷可抑制 E3 连接酶 HECTD1, 减少缺氧诱导因子 HIF-1 α 的泛素化降解, 在缺氧条件下稳定 HIF-1 α , 但该效应在肿瘤微环境中可能具有促进或抑制肿瘤生长的双重作用, 需结合具体微环境进行分析[41](见图 2)。这些研究揭示了中药通过精准调控 E3 泛素连接酶活性, 靶向降解关键致癌蛋白, 为肿瘤治疗提供了新的策略。

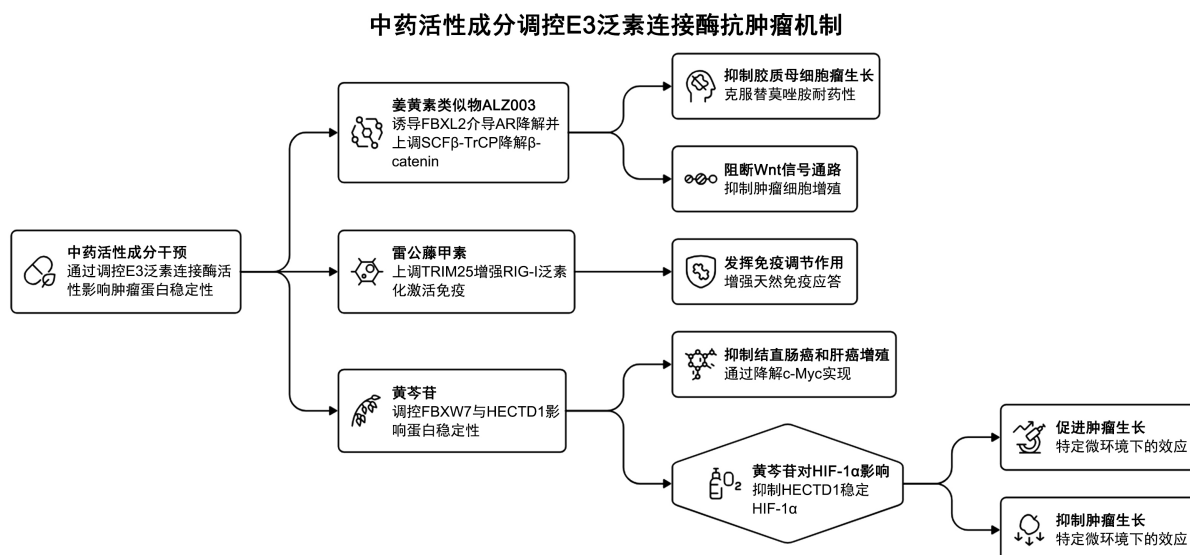


Figure 2. Mechanism of traditional Chinese medicine regulating E3 ubiquitin ligase activity to intervene in tumors

图 2. 中药调控 E3 泛素连接酶活性干预肿瘤机制

3.2. 中药调控去泛素化酶活性干预炎症与免疫靶标

去泛素化酶通过移除底物蛋白上的泛素链, 逆转泛素化信号, 在炎症和免疫反应中发挥关键的调控作用。白藜芦醇可抑制去泛素化酶 USP14, 促进 TRAF3 的 K48 泛素化降解, 负调控 Toll 样受体(TLR)信号通路, 减轻炎症反应[42]。小檗碱通过抑制去泛素化酶 USP18, 增强信号转导及转录激活因子 1 (STAT1) 的 K48 泛素化降解, 抑制 IFN- γ 介导的炎症信号[43]。此外, 小檗碱还可上调去泛素化酶 A20, 促进受体相互作用蛋白 1 (RIP1) 的 K63 去泛素化, 抑制 NF- κ B 通路, 在溃疡性结肠炎和类风湿关节炎模型中发挥抗炎作用[43]。丹参酮 IIA 通过抑制去泛素化酶 USP4, 促进转化生长因子- β 受体 I 型(T β RI)的泛素化降解, 阻断 TGF- β /Smad 信号通路, 抑制纤维化进程[44]。同时, 丹参酮 IIA 可激活去泛素化酶 CYLD, 减少 TRAF6 的 K63 泛素化, 抑制 NLRP3 炎症小体活化, 减轻炎症损伤[44]。这些研究阐明了中药通过调控去泛素化酶活性, 精细调节炎症与免疫信号网络, 为治疗炎症性疾病提供了新靶点(见图 3)。

3.3. 中药调控底物蛋白泛素化水平干预代谢与心血管靶标

中药活性成分通过调控底物蛋白的泛素化水平, 影响代谢和心血管疾病相关信号通路, 展现出治疗潜力。大黄素通过促进 E3 连接酶 NEDD4L 介导的钠-葡萄糖协同转运蛋白 1 (SGLT1)泛素化降解, 减少肠道葡萄糖吸收, 从而降低血糖水平[42]。同时, 大黄素可上调 E3 连接酶 TRIM21, 促进 AMP 活化蛋白激酶 α (AMPK α) 的 K63 泛素化, 增强 AMPK 活性, 改善胰岛素抵抗[42]。人参皂苷 Rg1 通过抑制去泛素化酶 USP2, 增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的 K48 泛素化降解, 抑制脂肪细胞分化, 减轻肥胖相关的代谢紊乱[45]。此外, Rg1 可促进 E3 连接酶 CHIP 介导的内皮型一氧化氮合酶(eNOS)泛素化降解, 但该效应在血管内皮中可能通过负反馈调节维持一氧化氮(NO)稳态, 其具体机制需进一步研究[46]。葛根素通过上调 E3 连接酶 MARCH5, 促进线粒体动力相关蛋白 Drp1 的 K48 泛素化降解, 抑制线粒体分裂, 从而减轻心肌缺血再灌注损伤[17]。同时, 葛根素可抑制去泛素化酶 USP30, 增强线粒体自噬受体 PTEN 诱导激酶 1 (PINK1)的泛素化, 促进受损线粒体的清除, 保护心肌细胞[17]。这些研究揭示了中药通过调控底物蛋白的泛素化, 干预糖脂代谢、线粒体功能等关键环节, 为治疗代谢性疾病和心血管疾病提供了新的分子靶点和理论依据(见图 4)。

中药调控去泛素化酶及其抗炎免疫机制

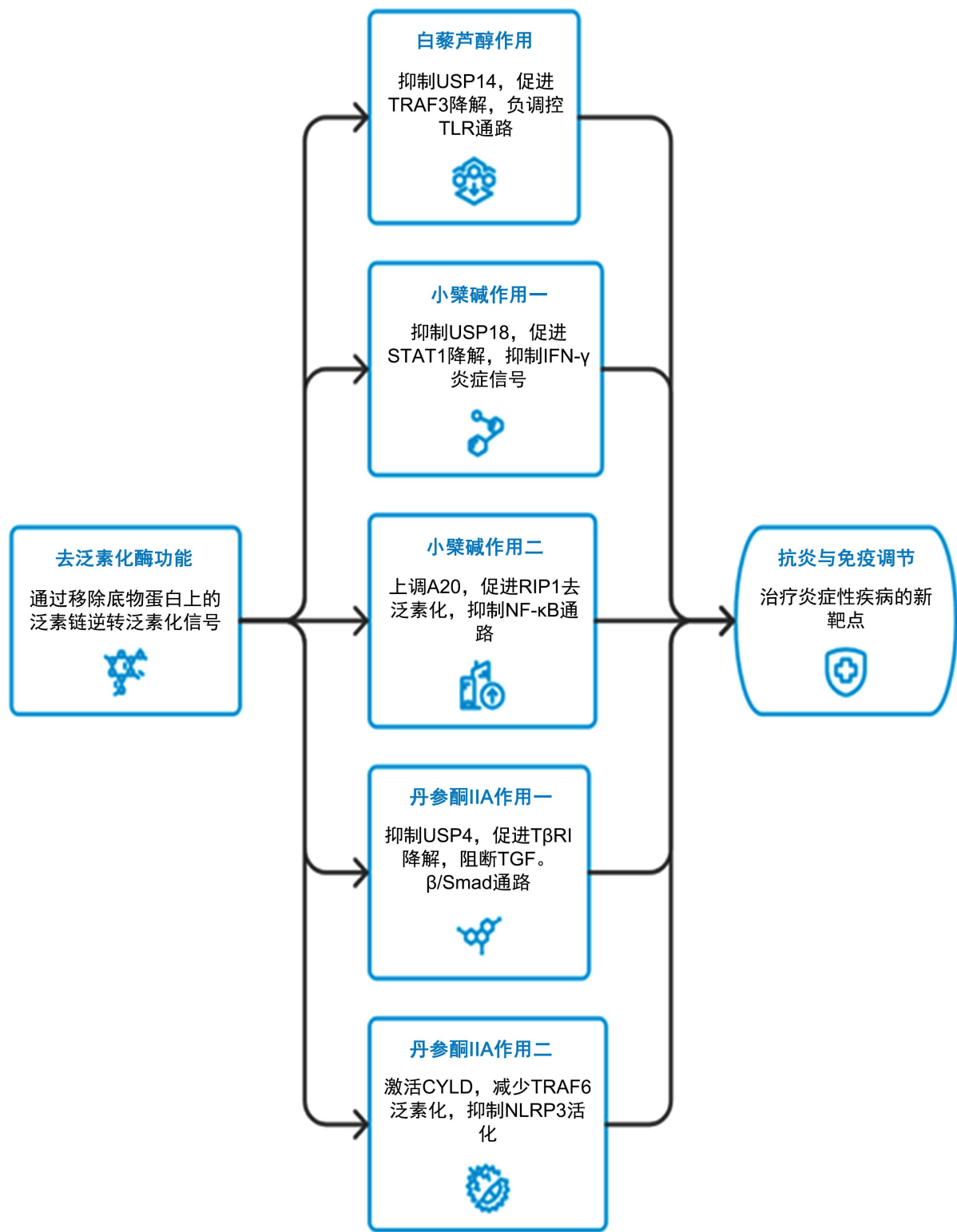


Figure 3. Traditional Chinese medicine regulates deubiquitinase activity to intervene in inflammation and immune mechanisms

图 3. 中药调控去泛素化酶活性干预炎症与免疫机制

中药活性成分调控泛素化干预疾病机制流程图

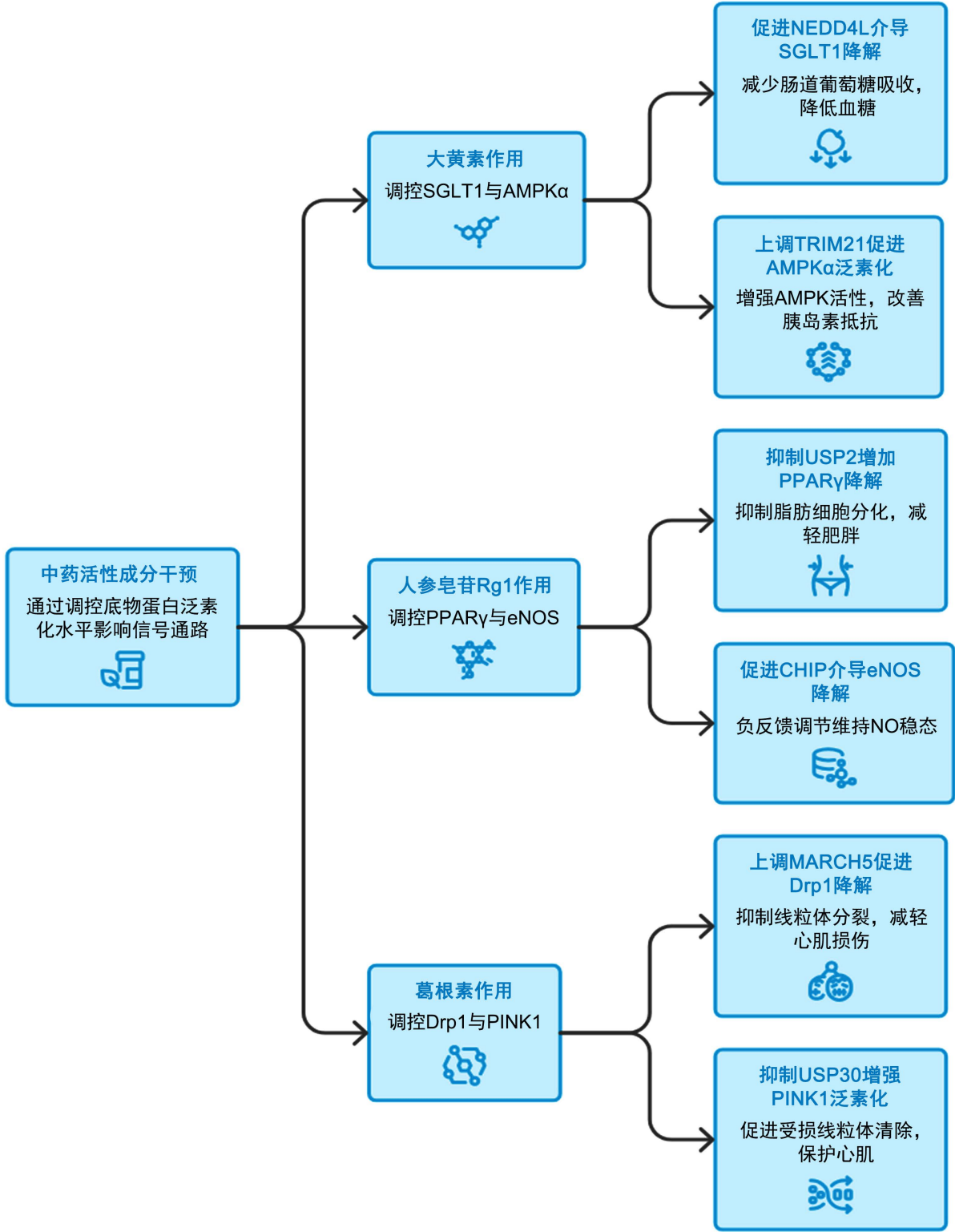


Figure 4. Mechanism of traditional Chinese medicine regulating substrate protein ubiquitination levels to intervene in metabolism and cardiovascular targets

图 4. 中药调控底物蛋白泛素化水平干预代谢与心血管靶标机制

4. 基于泛素化修饰的中药研究策略与未来方向

4.1. 基于泛素化修饰的中药活性成分筛选与验证方法

当前, 基于泛素化修饰的中药活性成分筛选与验证已形成一套系统化的技术体系。首先, 利用泛素化组学技术, 如泛素残基抗体(如抗-K- ϵ -GG 抗体)富集联合高分辨质谱分析, 能够系统鉴定中药处理前后细胞或组织中的泛素化蛋白谱变化, 从而筛选出潜在的靶标蛋白。结合生物信息学分析, 如 KEGG 通路富集和蛋白互作网络(PPI)预测, 可以进一步锁定关键的调控节点[3]。例如, 有研究通过蛋白质组学分析发现, 中药治疗激素性骨坏死过程中, 泛素化酶 E2 的表达水平发生了显著变化, 提示其可能参与了中药的调控机制[47]。

4.2. 中药复方调控泛素化网络的协同机制研究

中药复方通过多成分、多靶点的协同作用调控泛素化网络, 是其发挥整体疗效的关键机制之一。例如, 补阳还五汤中的黄芪甲苷和川芎嗪可分别作用于不同的 E3 连接酶和 DUBs, 共同促进转录因子 Nrf2 的泛素化稳定, 从而增强细胞的抗氧化防御能力[48]。这种多成分的协同作用能够更有效地调控复杂的泛素化信号网络。此外, 复方成分间可能存在“增效减毒”的泛素化机制。例如, 甘草酸可通过抑制雷公藤甲素诱导的 E3 连接酶 TRIM25 过度激活, 减轻其肝毒性, 同时保留抗肿瘤活性[49]。这种机制可通过泛素化蛋白组学联合药代动力学分析进行深入揭示。网络药理学与泛素化数据库(如 Ubibrowser、UbiNet)的整合分析, 为预测复方成分的潜在泛素化靶标提供了有力工具。例如, 研究发现逍遥散可通过调节泛素化水平, 干预神经递质、突触可塑性、神经炎症及氧化应激等多个环节, 从而发挥抗抑郁作用[22]。同样, 六味地黄丸也被证实可通过调控 MDM2、CHIP、USP7 等多个泛素化节点, 协同抑制肿瘤生长[23]。这些研究均表明, 中药复方通过调控泛素化网络, 能够实现多靶点、多通路的协同效应, 为阐释其“整体调节”的科学内涵提供了新的视角。

4.3. 基于网络药理学的中药复方调控泛素化网络研究策略

中药复方其成分复杂、作用靶点分散、调控模式多元的特点, 导致传统单一分子机制研究难以完整阐释其药效本质, 极大制约了中药复方的现代化、科学化发展。网络药理学以“成分-靶点-疾病”的关联网络为核心, 突破单一靶点研究局限, 契合中药复方多靶点作用特征[50]。二者融合可完美适配泛素化网络的复杂性与中药复方的整体性, 为中药复方调控泛素化网络的机制研究提供全新研究范式。有研究利用网络药理学多靶点研究思路, 围绕复方地黄颗粒(Compound Dihuang Granule, CDG)泛素化 UPS 通路开展动物验证: 6-OHDA 造模后大鼠纹状体 UB、UBE1、UBE2A、UCH-L1 等泛素关键分子下调, 泛素化障碍致异常蛋白蓄积、多巴胺耗竭; 复方地黄颗粒多成分协同上调系列泛素相关靶点, 修复泛素-蛋白酶体降解功能, 剂量依赖性改善 PD 阴虚动风证, 从实验印证中药复方依托泛素化调控、多靶点起效的网络药理特征[51]。这些研究表明, 网络药理学筛选中药复方作用靶点, 锁定泛素化关键分子, 再通过体内实验验证复方调控泛素-蛋白酶体通路, 实现预测 + 实证, 契合中药多成分多靶点调控泛素化的作用特征。

4.4. 基于泛素化修饰的中药精准治疗与转化应用前景

基于泛素化修饰的中药研究正逐步向精准治疗与临床转化迈进。首先, 基于患者泛素化酶基因多态性或表达谱进行中药疗效预测, 是实现个体化用药的关键。例如, 对于 MDM2 高表达或存在 MDM2 SNP309 多态性的肿瘤患者, 优先选用姜黄素类中药, 可能通过抑制 MDM2 活性来提高 p53 蛋白的稳定性, 从而增强抗肿瘤效果[26]。其次, 开发中药来源的泛素化调控剂作为先导化合物, 并通过结构修饰提

高其靶向性和生物利用度,是药物研发的重要方向。例如,基于雷公藤甲素骨架设计选择性的 Cbl-b 激动剂,有望在保留抗肿瘤活性的同时减少脱靶毒性[52]。此外,结合纳米递送系统可靶向输送中药成分,提升泛素化调控效率;叶酸纳米粒载黄芩苷可靶向靶点,促进癌蛋白降解[53]。研究表明,黄芩苷可通过促进 HK2 的泛素化-蛋白酶体降解,抑制结直肠癌细胞的增殖并重塑肿瘤免疫微环境[54]。这些策略不仅提高了中药活性成分的治疗效果,也为基于泛素化修饰的中药现代化和精准医疗提供了广阔的应用前景。

5. 结论

泛素化修饰作为细胞内蛋白质稳态的核心调控机制,其与中药活性成分的交互作用正逐渐成为揭示中药多靶点、多途径治疗作用的关键突破口。当前研究已明确证实,姜黄素、雷公藤甲素、黄芩苷、白藜芦醇等代表性中药单体能够通过调控 E3 泛素连接酶与去泛素化酶的活性,精准干预 p53、NF- κ B、c-Myc、EGFR 等关键信号蛋白的泛素化降解过程,从而在肿瘤、神经退行性疾病、炎症及代谢性疾病中发挥显著治疗效应。这一发现不仅从分子层面阐释了中药作用的物质基础,更为传统中医药理论中的“整体调节”与“辨证论治”提供了现代生物学注解。

然而,从专家视角审视,现有研究仍存在显著局限性。首先,研究多集中于单一单体成分对特定靶标的线性调控,未能系统揭示中药复方中多组分协同作用下的泛素化网络动态变化。复方中不同活性成分可能同时作用于多个 E3 连接酶或去泛素化酶,产生叠加、拮抗或协同效应,这种网络调控的复杂性远超单一靶点研究范畴。其次,临床转化研究严重滞后,多数发现仍停留在细胞与动物模型层面,缺乏基于患者泛素化特征的大样本、多中心临床验证,限制了中药从实验室向临床的实质性跨越。

为突破当前瓶颈,未来研究应着力于以下三个方向:其一,将泛素化组学、定量蛋白质组学与基因编辑技术(如 CRISPR-Cas9)深度融合,系统解析中药复方干预下全细胞泛素化图谱的动态演变,揭示其调控疾病相关信号通路的网络规律。其二,开发基于纳米载体的靶向递送系统,实现中药活性成分在特定组织或细胞中的精准释放与控释,提高其生物利用度并降低脱靶毒性,为复方协同机制研究提供技术支撑。其三,建立基于患者泛素化酶谱或泛素化底物特征的分子分型体系,推动中药精准治疗策略的制定,使“同病异治”与“异病同治”的传统理念与现代精准医学实现有机衔接。

综上所述,泛素化修饰作为中药干预疾病靶标的关键分子机制,已显示出巨大的理论价值和转化潜力。尽管当前研究在单体机制层面取得显著进展,但复方协同网络解析与临床转化仍为亟待攻克的核心难题。唯有将传统中药智慧与现代系统生物学、纳米医学及精准医疗理念深度融合,方能系统揭示中药复方的泛素化调控密码,最终推动中药现代化与国际化进程,为全球疾病治疗贡献独特的中国方案。

参考文献

- [1] Yang, Q., Zhao, J., Chen, D. and Wang, Y. (2021) E3 Ubiquitin Ligases: Styles, Structures and Functions. *Molecular Biomedicine*, 2, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s43556-021-00043-2>
- [2] Gadhave, K., Kumar, P., Kapuganti, S., Uversky, V. and Giri, R. (2020) Unstructured Biology of Proteins from Ubiquitin-Proteasome System: Roles in Cancer and Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules*, 10, Article 796. <https://doi.org/10.3390/biom10050796>
- [3] 俞雯雯. 泛素化调控与中药抗炎[J]. 医学综述, 2014, 20(21): 3843-3846.
- [4] Joshi, P., Joshi, S., Semwal, D., Bisht, A., Paliwal, S., Dwivedi, J., et al. (2021) Curcumin: An Insight into Molecular Pathways Involved in Anticancer Activity. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 21, 2420-2457. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210122153823>
- [5] Chen, X., Dorris, Z., Shi, D., Huang, R.K., Khant, H., Fox, T., et al. (2020) Cryo-EM Reveals Unanchored M1-Ubiquitin Chain Binding at hRpn11 of the 26S Proteasome. *Structure*, 28, 1206-1217.E4. <https://doi.org/10.1016/j.str.2020.07.011>
- [6] Bhat, S.A., Vasi, Z., Adhikari, R., Gudur, A., Ali, A., Jiang, L., et al. (2022) Ubiquitin Proteasome System in Immune Regulation and Therapeutics. *Current Opinion in Pharmacology*, 67, Article 102310.

- <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102310>
- [7] Lim, K.H., Joo, J.Y. and Baek, K.H. (2020) The Potential Roles of Deubiquitinating Enzymes in Brain Diseases. *Ageing Research Reviews*, **61**, Article 101088. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101088>
- [8] Xu, Y. and Meng, X. (2020) Molecular Simulation Elaborating the Mechanism of 1 β -Hydroxy Alantolactone Inhibiting Ubiquitin-Conjugating Enzyme UbcH5s. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57104-4>
- [9] 李欣茹, 王嘉琦, 柯细松, 等. 薯蓣皂苷靶向泛素-蛋白酶体的抗肿瘤活性研究[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(6): 567-572.
- [10] 楼姣英, 于妍妍, 金哲. 中药清毒栓对宫颈癌 SiHa 细胞 P53 泛素化降解途径的实验研究[J]. 北京中医药, 2009, 28(1): 55-57.
- [11] 费雲昊, 阴钊, 丰茂晓, 等. 中药单体小檗碱靶向降解 CML 特征性蛋白 BCR-ABL 及其机制的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(10): 1804-1809.
- [12] Yao, C., Su, L., Zhang, F., Zhu, X., Zhu, Y., Wei, L., et al. (2020) Theebioside, the Active Ingredient of Traditional Chinese Medicine, Promotes Ubiquitin-Mediated SRC-3 Degradation to Induce NSCLC Cells Apoptosis. *Cancer Letters*, **493**, 167-177. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.08.011>
- [13] 徐烨, 郁峰, 崔峻辉, 等. 雷公藤红素促进 RIP1 蛋白的去泛素化增强 TNF- α 对结肠癌细胞的凋亡诱导活性的研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(1): 43-48.
- [14] 谭倩影, 谢贵萍, 李响, 等. 黄芪四君子汤调节 T 细胞 PD1 泛素化水平重塑肿瘤免疫微环境抑制胃癌增殖的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(7): 629-636.
- [15] Caruso Bavisotto, C., Marino Gammazza, A., Lo Cascio, F., et al. (2020) Curcumin Affects HSP60 Folding Activity and Levels in Neuroblastoma Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 661. <https://doi.org/10.3390/ijms21020661>
- [16] Hu, F., Guo, Q., Wei, M., Huang, Z., Shi, L., Sheng, Y., et al. (2020) Chlorogenic Acid Alleviates Acetaminophen-Induced Liver Injury in Mice via Regulating Nrf2-Mediated HSP60-Initiated Liver Inflammation. *European Journal of Pharmacology*, **883**, Article 173286. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173286>
- [17] Qin, W., Tong, X., Liang, R., et al. (2021) Preservation of Mitochondrial Homeostasis Is Responsible for the Ameliorative Effects of Suhuang Antitussive Capsule on Non-Resolving Inflammation via Inhibition of NF- κ B Signaling and NLRP3 Inflammasome Activation. *Journal of Ethnopharmacology*, **271**, Article 113827. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113827>
- [18] Li, C.L., Liu, X.H., Qiao, Y., Ning, L., Li, W., Sun, Y., et al. (2020) Allicin Alleviates Inflammation of Diabetic Macroangiopathy via the Nrf2 and NF- κ B Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **876**, Article 173052. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173052>
- [19] Zhao, X., Gong, L., Wang, C., Liu, M., Hu, N., Dai, X., et al. (2021) Quercetin Mitigates Ethanol-Induced Hepatic Steatosis in Zebrafish via P2X7R-Mediated PI3K/ Keap1/Nrf2 Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **268**, Article 113569. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113569>
- [20] Chen, H., Cao, J., Zha, L., Wang, P., Liu, Z., Guo, B., et al. (2020) Neuroprotective and Neurogenic Effects of Novel Tetramethylpyrazine Derivative T-006 in Parkinson's Disease Models through Activating the MEF2-PGC1 α and BDNF/CREB Pathways. *Aging*, **12**, 14897-14917. <https://doi.org/10.18632/aging.103551>
- [21] 吴林, 陈静, 唐秀松, 等. 基于网络药理学探讨白芍治疗帕金森病的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 1-5.
- [22] 朱文俊, 袁芳君, 唐雅茵, 等. 基于泛素化探讨逍遥散防治抑郁症的潜在机制[J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(3): 1316-1319.
- [23] 刘姝好, 陈佳欣, 张学武, 等. 中药有效成分靶向蛋白泛素化调控肝癌的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 257-258.
- [24] Bolhuis, D.L., Emanuele, M.J. and Brown, N.G. (2024) Friend or Foe? Reciprocal Regulation between E3 Ubiquitin Ligases and Deubiquitinases. *Biochemical Society Transactions*, **52**, 241-267. <https://doi.org/10.1042/bst20230454>
- [25] Chen, S., Leng, P., Guo, J. and Zhou, H. (2023) FBXW7 in Breast Cancer: Mechanism of Action and Therapeutic Potential. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **42**, Article No. 226. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02767-1>
- [26] Dewson, G., Eichhorn, P.J.A. and Komander, D. (2023) Deubiquitinases in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **23**, 842-862. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00633-y>
- [27] Bello, A.I., Goswami, R., Brown, S.L., Costanzo, K., Shores, T., Allan, S., et al. (2022) Deubiquitinases in Neurodegeneration. *Cells*, **11**, Article 556. <https://doi.org/10.3390/cells11030556>

- [28] Qi, S.M., Cheng, G., Cheng, X.D., Xu, Z., Xu, B., Zhang, W., *et al.* (2020) Targeting USP7-Mediated Deubiquitination of MDM2/MDMX-P53 Pathway for Cancer Therapy: Are We There Yet? *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article ID: 233. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00233>
- [29] Tang, X., Li, Y. and Liu, Y. (2025) Dissecting the Dual Role of OTU Family Proteins in Tumor Progression and Immune Escape. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1544341. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1544341>
- [30] Yang, W., Wang, S., Tong, S., Zhang, W.D. and Qin, J.J. (2024) Expanding the Ubiquitin Code in Pancreatic Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, **1870**, Article 166884.
- [31] Kumar, S., Basu, M. and Ghosh, M.K. (2024) E3 Ubiquitin Ligases and Deubiquitinases in Colorectal Cancer: Emerging Molecular Insights and Therapeutic Opportunities. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, **1871**, Article 119827. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2024.119827>
- [32] Zhang, H., Yan, H., Liu, Y., Zeng, A. and Song, L. (2025) The Ubiquitination-Autophagy Axis in Cancer Therapy Resistance: Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID: 1722559. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1722559>
- [33] Shen, J., Lai, Y., Wu, Y., Lin, X., Zhang, C. and Liu, H. (2024) Ubiquitination in Osteosarcoma: Unveiling the Impact on Cell Biology and Therapeutic Strategies. *Cancer Biology & Medicine*, **21**, 880-897. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0231>
- [34] Liu, N., Lin, M.M. and Wang, Y. (2023) The Emerging Roles of E3 Ligases and Dubs in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, **60**, 247-263. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03063-3>
- [35] Fu, X., Liu, Q., Sun, X., Chang, H., Liu, Y. and Han, J. (2022) Research Advances in the Treatment of Alzheimer's Disease with Polysaccharides of Danggui-Shaoyao-San. *Journal of Alzheimer's Disease*, **85**, 7-19. <https://doi.org/10.3233/jad-210656>
- [36] Wu, Y., Deng, Y., Ai, Q., Li, Y., Qin, F., Hammad, M., *et al.* (2025) Deubiquitinating Enzymes in Parkinson's Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Molecular Medicine*, **31**, Article No. 329. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01389-x>
- [37] Yu, X., Ni, Q., Han, L., Zhang, S., Xu, H., Xie, J., *et al.* (2026) Decode the Ubiquitinome in Parkinson's Disease: From Pathological Aggregates to Targeted DUB Therapeutics. *Neuroscience Bulletin*. <https://doi.org/10.1007/s12264-026-01613-6>
- [38] Chen, T.C., Chuang, J.Y., Ko, C.Y., Kao, T., Yang, P., Yu, C., *et al.* (2020) AR Ubiquitination Induced by the Curcumin Analog Suppresses Growth of Temozolomide-Resistant Glioblastoma through Disrupting GPX4-Mediated Redox Homeostasis. *Redox Biology*, **30**, Article 101413. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101413>
- [39] Hang, Y., Tan, L., Chen, Q., Liu, Q. and Jin, Y. (2021) E3 Ubiquitin Ligase TRIM24 Deficiency Promotes NLRP3/Caspase-1/IL-1 β -Mediated Pyroptosis in Endometriosis. *Cell Biology International*, **45**, 1561-1570. <https://doi.org/10.1002/cbin.11592>
- [40] Wang, S., Wang, N., Zheng, Y., Yang, B., Liu, P., Zhang, F., *et al.* (2020) Caveolin-1 Inhibits Breast Cancer Stem Cells via C-Myc-Mediated Metabolic Reprogramming. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 450. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2667-x>
- [41] Yang, X., Wang, Z., Kai, J., Wang, F., Jia, Y., Wang, S., *et al.* (2020) Curcumol Attenuates Liver Sinusoidal Endothelial Cell Angiogenesis via Regulating Glis-PROX1-Hif-1 α in Liver Fibrosis. *Cell Proliferation*, **53**, e12762. <https://doi.org/10.1111/cpr.12762>
- [42] Ding, H., Wang, J., Zhang, X., Yin, L. and Feng, T. (2021) *Lycium barbarum* Polysaccharide Antagonizes LPS-Induced Inflammation by Altering the Glycolysis and Differentiation of Macrophages by Triggering the Degradation of PKM2. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **44**, 379-388. <https://doi.org/10.1248/bpb.b20-00752>
- [43] Si, H., Genna, B., Zhuang, X., Wang, J., Burenbatu, B., Feng, Q., *et al.* (2020) Dahuangwan Targets EGF Signaling to Inhibit the Proliferation of Hepatoma Cells. *PLOS ONE*, **15**, e0231466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231466>
- [44] Li, L., Zhang, S., Wei, L., Wang, Z., Ma, W., Liu, F., *et al.* (2020) Anti-Fibrotic Effect of Melittin on TRIM47 Expression in Human Embryonic Lung Fibroblast through Regulating TRIM47 Pathway. *Life Sciences*, **256**, Article 117893. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117893>
- [45] Carvalho, M.V., Gonçalves-de-Albuquerque, C.F. and Silva, A.R. (2021) PPAR Gamma: From Definition to Molecular Targets and Therapy of Lung Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 805.
- [46] Xu, Y., Xu, G., Dang, H., Qu, W., Chang, D., He, X., *et al.* (2021) Carboxy Terminus of hsp70-Interacting Protein (CHIP) Attenuates the Stemness of Thyroid Cancer Cells through Decreasing OCT4 Protein Stability. *Environmental Toxicology*, **36**, 686-693. <https://doi.org/10.1002/tox.23072>
- [47] 刘建仁, 樊粤光, 王海彬, 等. 中药治疗激素性骨坏死的蛋白质组学分析[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2005, 13(5): 4-10.

-
- [48] Song, X., Gong, Z., Liu, K., Kou, J., Liu, B. and Liu, K. (2020) Baicalin Combats Glutamate Excitotoxicity via Protecting Glutamine Synthetase from Ros-Induced 20S Proteasomal Degradation. *Redox Biology*, **34**, Article 101559. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101559>
- [49] Limanaqi, F., Busceti, C.L., Biagioni, F., Lazzeri, G., Forte, M., Schiavon, S., *et al.* (2020) Cell Clearing Systems as Targets of Polyphenols in Viral Infections. *Antioxidants*, **9**, Article 1105. <https://doi.org/10.3390/antiox9111105>
- [50] 张彦周, 王勇, 李会娟. 网络药理学在中药复方多靶点机制研究中的应用与展望[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(18): 3965-3970.
- [51] 吕子微, 梁建庆, 王行玲, 等. 复方地黄颗粒通过泛素-蛋白酶体系统治疗 PD 阴虚动风证大鼠的分子机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(6): 608-617.
- [52] Wu, F., Liu, Y., Luo, G.Q., *et al.* (2025) Chaihu Shugan San Formula Alleviates Psychological Stress-Induced Ovarian Cancer Susceptibility by Inhibiting Ubiquitin Degradation of TLR2 in Macrophages. *Phytomedicine*, **145**, Article 156967.
- [53] Wu, Y., Wang, P., Wu, S., Xu, H., Yang, W., Tu, Y., *et al.* (2026) Bridging Pharmacology and Nanotechnology: Mechanistic Insights into Traditional Chinese Medicine-Based Nanodelivery Systems for Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Nanomedicine*, **21**, Article 574688. <https://doi.org/10.2147/ijn.s574688>
- [54] Bai, D.H., Gao, D., Xiong, Y., Chang, Y., Gan, X., Yang, L., *et al.* (2026) Baicalin Suppresses Colorectal Cancer Proliferation and Induces M1 Polarization of Tumor-Associated Macrophages by Promoting Proteasomal Degradation of HK2. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article ID: 1812964. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1812964>