

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.10.008  
文章编号: 1005-8982 (2026) 10-0052-07

综述

## 小分子化合物筛选技术在药物研发中的应用及进展\*

郭佳美<sup>1,2</sup>, 杨永恒<sup>2,3</sup>, 郭海云<sup>2,3</sup>, 张存<sup>4</sup>, 侯武刚<sup>2,3</sup>

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 空军军医大学 麻醉科教育部重点实验室, 陕西 西安 710032; 3. 西京医院 麻醉与围手术期医学科, 陕西 西安 710032; 4. 空军军医大学 药学系生物制药学教研室, 陕西 西安 710032)

**摘要:** 近年来, 随着疾病机制研究的深入及技术手段的革新, 小分子药物研发不断推陈出新, 在癌症、糖尿病和自身免疫性疾病等领域的应用日益广泛。成千上万的疾病相关蛋白曾经被认为是“不可成药”靶点, 传统的新药研究方法无法得到药物候选分子。如今传统筛选技术的突破创新和先进辅助技术的交叉结合, 为很多“不可成药”靶点筛选出了有效的小分子化合物候选分子, 并不断地推进临床阶段。该文将围绕最新研究成果, 对小分子药物的基本特性、筛选流程及其在疾病中的具体应用进行综述, 并分析经典与新兴小分子化合物筛选技术方法特征及优化方向, 探讨辅助筛选技术发展, 旨在为小分子药物的筛选与开发提供全面的理论基础和实践指导, 以促进高效、安全的新药研发。

**关键词:** 药物筛选; 小分子药物; 小分子化合物筛选技术; 高通量筛选; 虚拟筛选; 人工智能

**中图分类号:** R965.1

**文献标识码:** A

## Application and progress of small molecule compound screening techniques in drug research and development\*

Guo Jiamei<sup>1,2</sup>, Yang Yongheng<sup>2,3</sup>, Guo Haiyun<sup>2,3</sup>, Zhang Cun<sup>4</sup>, Hou Wugang<sup>2,3</sup>

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China; 2. Key Laboratory of Anesthesiology of the Ministry of Education, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 3. Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Xijing Hospital, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 4. Department of Biopharmaceutics, School of Pharmacy, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

**Abstract:** In recent years, with the deepening of disease mechanism research and innovations in technological methods, the development of small molecule drugs has continuously introduced new advances. Their applications have become increasingly widespread in fields such as cancer, diabetes mellitus, and autoimmune diseases. In the past, thousands of disease-related proteins were considered "undruggable" targets, and traditional drug discovery methods were unable to yield viable drug candidates. However, breakthroughs in traditional screening techniques, combined with advanced auxiliary technologies, have now enabled the identification of effective small molecule candidates for many "undruggable" targets, further advancing them to clinical stages. This review will focus on the latest research findings, providing an overview of the basic characteristics, screening processes, and specific applications of small molecules in disease treatment. It will also analyze the features and optimization directions of classical and emerging small molecule screening techniques, as well as explore the development of auxiliary screening technologies. The aim is to provide a comprehensive theoretical foundation and practical guidance for the

收稿日期: 2025-10-20

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (82230037)

[通信作者] 侯武刚, E-mail: gangwuhou@163.com

screening and development of small molecule drugs, thereby promoting the efficient and safe development of new drugs.

**Keywords:** drug screening; small molecule drugs; small molecule compound screening technique; high-throughput screening; virtual screening; artificial intelligence

在抗体药物偶联物、生物大分子、mRNA、细胞与基因治疗等新兴疗法不断掀起技术新浪潮的当下,小分子药物因具有分子量低、易穿透细胞膜及口服给药等优势,依旧在全球医药市场中扮演“基本盘”的角色。根据美国食品药品监督管理局的报告,新批准的药物中包括 80% 的小分子药物,这些药物以其特有的结构和临床应用展现出巨大的潜力,成为新药研发的重要基础,为多个靶点和多种疾病领域的新药研发带来了重大进展。但新的突破往往伴随着新的挑战<sup>[1]</sup>,药物的溶解性、膜透过性、体内代谢稳定性及安全性评估等因素,都会给小分子药物研发带来重要影响<sup>[2]</sup>,稍有不慎就可能导致人力物力的浪费。在此背景下,先导小分子化合物的筛选作为药物研发的关键环节越来越受到研发者的重视,高通量、高速、高特异性和准确性的筛选方法的开发成为迫在眉睫的需求,新兴技术和辅助技术应运而生。本文将结合小分子化合物相关的最新研究进展,通过系统介绍小分子化合物筛选的多样化技术及其辅助筛选方法,为小分子药物研究的进一步开拓和发展提供理论参考。

## 1 小分子药物

小分子药物是指分子量 < 1 000 Da 的有机化合物,通常通过干预生物体内特定的生理过程来发挥作用。常见的小分子药物有:青霉素、扑热息痛和皮质类固醇等,这些药物结构明确、成药性佳,种类繁多,且范围极为广泛。根据化学结构追溯来源,可分为合成药物和天然药物;按照作用机制不同,可分为酶抑制剂、受体激动剂或抑制剂、核酸药物及小分子免疫调节剂等;针对临床治疗领域,又涉及癌症、帕金森、高血压和感染等疾病,所以在全球已上市药物中始终占据着主导地位,多为临床治疗的首选药物。

### 1.1 小分子药物基本特性与优势

小分子药物体积较小,结构简单但多样,涵盖了酚类、胺类和醇类等多种化学类别,相对于大分子药物,不仅拥有优秀的生物利用度、穿透能力的药代动力学特性,还兼备脂溶性、水溶性平衡等物理特性,

能够通过被动扩散或主动转运轻松穿透细胞膜直接作用于靶标蛋白或其他生物分子,并在体内各个环境中保持活性,起效、代谢和排泄过程都更为迅速。

此外,小分子化合物的生产工艺相对容易,生产成本较低,易于实现规模化生产。在药物开发的早期阶段,研究者可以利用简单的合成方法快速产生大量的小分子化合物,以便进行高通量筛选 (high-throughput screening, HTS) 和药效评估,为药物的产业化提供保障<sup>[3]</sup>。因此,小分子被广泛应用于药物研发、化学合成和生物研究领域<sup>[4]</sup>。

### 1.2 小分子化合物在临床治疗中的应用

**1.2.1 抗肿瘤药物** 在癌症治疗的研究领域,抗肿瘤小分子药物的开发已经取得了显著进展。根据最新临床报道,表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制剂如奥希替尼和厄洛替尼被批准用于 EGFR 突变阳性的肺癌患者的针对治疗<sup>[5]</sup>;酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼使慢性粒细胞白血病患者的长期生存率显著提高<sup>[6]</sup>,已成为治疗该病的一线用药。除此之外,某些小分子药物与其他治疗方法 (如免疫检查点抑制剂) 结合应用还可以加强机体的抗肿瘤免疫反应,从而进一步达到抗癌效果<sup>[7]</sup>。

**1.2.2 抗感染药物** 在抗感染药物应用中,以洛匹那韦为代表的人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 蛋白酶抑制剂组合治疗展现了良好的临床疗效,不仅有效抑制 HIV 病毒载量,改善患者的免疫功能,还减少了与 HIV 相关的并发症。这种治疗方案的成功应用,标志着小分子药物在艾滋病治疗中的重要地位<sup>[8]</sup>。新型冠状病毒感染的爆发也促进了抗感染小分子药物的研发,研究人员通过药物重定位策略,迅速识别和验证已有药物的抗病毒活性,发现拉替拉韦和茚地那韦等抗病毒药物显示出对 SARS-CoV-2 的抑制作用,这些药物的快速应用为抗击新冠疫情提供了助力<sup>[9-10]</sup>。

**1.2.3 神经系统疾病** 在神经系统疾病方面,阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的研究虽然尚未完全揭示其复杂的病理机制,但已经有多种小分子药物在开发过程中,这些药物主要集中于调控  $\beta$ -淀

粉样蛋白和超磷酸化 Tau 蛋白<sup>[11]</sup>。例如,低密度脂蛋白受体的过表达已被证明可以增加 $\beta$ -淀粉样蛋白的清除,并减少淀粉样沉积,这一发现可能为 AD 的治疗提供新的思路。

## 2 小分子药物研发

小分子药物的研发通常经历设计、筛选、合成 3 个环节。目前,药物设计和合成领域发展已相对成熟,基于结构的药物设计<sup>[12]</sup>技术、以小分子片段为基础的片段化药物设计<sup>[13]</sup>技术和通过构建药效团模型的基于配体的药物设计<sup>[14]</sup>技术为小分子设计环节提供了科学依据;合成工艺改良、合成设备普及和合成线路简化也确保了上市药物得以规模化生产。因此,小分子化合物的筛选成为了当前药物研究发展中至关重要的环节,是药物研发流程优化的关键。

### 2.1 小分子药物筛选流程

小分子化合物筛选通常涉及对规模庞大的化合物库进行筛选,旨在发现能够与目标蛋白或生物靶点相互作用的,具有高效、选择性及良好药代动力学性质的候选药物,其筛选流程包括:

**2.1.1 靶点识别** 靶点识别是药物发现过程中的第一步,靶点通常是与疾病相关的生物分子(如酶或受体),其选择会直接影响后续的药物筛选策略。例如,CANTONE 等<sup>[15]</sup>针对组蛋白甲基转移酶的高效选择性小分子抑制剂的开发,正是通过识别这些关键靶点并进行后续的药物筛选来实现的。在同一疾病情况下,不同器官或组织中蛋白质的表达特征有所不同,寻找能够进行多靶点识别的小分子化合物为治疗复杂的多器官并发症带来了可能。

**2.1.2 化合物库构建** 化合物库的构建是筛选流程的基础,其多样性和质量对于提高筛选成功率至关重要。化合物库通常包含大量已知化合物、天然产物及通过合成获得的小分子。早期的筛选库多由所有可用化合物简单构成,瑞士 Novartis 公司在 2019 年采用了基于溶解度和渗透性的标准构建了新一代化合物筛选库来选择优先化合物,进一步提高了筛选的命中率<sup>[16]</sup>。

**2.1.3 筛选执行** 筛选执行是药物筛选的关键环节,研究人员首先借助各类现代小分子筛选技术,快速评估大量化合物与靶点的相互作用,随后对 HTS 产生的海量数据进行有效的处理,以识别潜在的活

性化合物。再通过结合生化、物理和细胞基础的实验方法有效地识别出化合物活性,确保其生物学效应得到全面评估,获得更为准确和可靠的筛选结果。这一阶段是确保筛选成功的重要步骤,这些技术和方法的结合,使得小分子化合物筛选的效率和准确性得到了显著提升,推动了药物研发的进程。

**2.1.4 命中化合物验证** 筛选执行后,研究者需要对候选化合物进行剂量响应实验和机制研究,通过对初步筛选获得的化合物进行更为细致的评估,以验证其在靶点上的真实活性及其生物学效应。

## 3 小分子药物筛选技术

作为筛选执行的核心工具,小分子化合物筛选技术无疑为先导药物的发现提供了强有力的助力。1985 年之前,大量繁琐的化合物筛选工作主要依靠人工进行,例如 Known 技术,在原有分子结构上加以修饰,每周过筛的样品数量仅有数百个。直到 20 世纪 80 年代末和 90 年代初,HTS 技术的出现使研究者得以在短时间内评估成千上万的小分子化合物,并从中挑选出具有潜在药效的先导化合物,大大减少了筛选时间和财务资源的消耗,显著促进了小分子药物的发现和构建<sup>[16]</sup>。随后,生命组学、系统生物学、结构生物学等新兴学科以及高性能计算、大数据分析、人工智能等信息技术深度融合药物研发领域,小分子药物筛选新技术也随之不断地更新和拓展<sup>[17]</sup>。

### 3.1 经典小分子化合物筛选技术

**3.1.1 HTS 技术** HTS 技术以分子水平和细胞水平的实验方法为基础,使用微孔板、机器人技术以及荧光或发光检测系统,通过多项技术的协调运作,快速且高效地寻找潜在的药物候选者,从而实现 HTS<sup>[18]</sup>。常用的检测技术和平台包括温度相关强度变化、荧光共振能量转移、差分扫描荧光法和细胞热转移分析等。这些技术各有其独特的优势,可以根据具体的实验需求选择使用,并在短时间内对数以千万的样品进行检测。

一般而言,HTS 技术实施过程分为以下几个主要步骤:化合物库的构建和优化、筛选平台的建立、样本的处理与检测、数据的收集与分析。其中,化合物库的构建尤为重要,研究者需选择合适的生物靶标,并确保库中的化合物具有足够的化学多样性,

否则筛选结果的准确性将可能受到影响,进而产生假阳性结果<sup>[19]</sup>,不仅会造成资源的浪费,还或许引发不必要的后续实验。因此,尽管 HTS 在药物筛选中具有显著优势,但仍需研究者在实验设计中投入更多的时间和精力来提高筛选的准确性和可重复性<sup>[20]</sup>。

**3.1.2 亲和力筛选技术** 荧光偏振 (fluorescence polarization, FP) 与表面等离子共振 (surface plasmon resonance, SPR) 作为当前 2 类核心亲和力筛选技术,在小分子药物早期发现阶段的应用价值已得到广泛认可,是该研究环节中被业界普遍采用的高效筛选工具。FP 技术主要通过测定荧光分子在结合后运动的变化来反映分子间的结合情况,在药物筛选中具有高通量、高灵敏度的优势,适合活性化合物的初步筛选<sup>[21]</sup>。SPR 技术则是一种基于光学原理的生物传感技术,可通过监测表面共振条件下的光学变化实时、无标记地监测分子间的结合和解离过程<sup>[22]</sup>。

其中,FP 对分子大小变化极为敏感,能够检测微小的结合或解离事件,尤其适用于研究分子间弱相互作用和低亲和力结合;相比之下,SPR 的生物传感芯片检测对象不再局限于大分子之间的相互作用,也可以实现蛋白质-小分子、核酸-小分子之间相互作用的检测,可对蛋白化合物库、小分子化合物库等进行筛选,特别适用于小分子-蛋白质的结合动力学及亲和力研究。在药物开发实际应用中,亲和力筛选技术能够为药物优化提供详细的动力学参数,如结合常数和解离常数等重要数据支持,但设备成本较高,操作复杂、易受干扰,限制了其在一些小型实验室的应用。

**3.1.3 细胞报告基因筛选** 细胞报告基因筛选技术,是依托细胞内源性信号通路或外源性报告基因,实现小分子活性精准检测的核心技术。其原理是构建特定报告基因系统,例如基于 EGFR 启动子的报告基因系统<sup>[23]</sup>或 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术<sup>[24]</sup>,使细胞受分子刺激时产生荧光、发光等可测信号。通过这种方式,研究人员可快速评估药物对特定信号通路、基因表达或细胞功能的影响,发现潜在药物靶点和先导化合物,为解析作用机制、推动新药研发提供直接支撑。

## 3.2 新兴小分子化合物筛选技术

**3.2.1 DNA 编码化合物库 (DNA-encoded library, DEL) 技术** DEL 技术是一种通过将小分子与特定的 DNA 序列相结合,以实现 HTS 和化合物发现的新

方法。该技术的核心原理在于,通过特定技术手段将每一个化合物分子与一段唯一的 DNA 序列标签建立精准关联。这种关联机制使得化合物的结构信息能够依托对应的 DNA 序列实现高效追踪与精准识别,通过这种方法,研究人员可以在极短的时间内筛选出数百万到数十亿种化合物,从而大大加快新药发现的进程<sup>[25]</sup>。

近年来,DNA 编码化合物库技术在药物研发领域的应用范围持续拓展,已逐步发展成为新药发现过程中的重要技术工具。DEL 技术相比于传统 HTS 技术的优势主要体现在 3 个方面:①对靶标蛋白需求量少,通量更高;②不需要开发复杂的生物学测定方法,效率更高;③对储存空间要求极小,成本更低。其不足之处在于,在实际应用过程中部分反应条件下 DNA 标签的不稳定性和 DNA 标记的小分子膜不透过性可能对筛选结果的可靠性产生负面影响,成为制约 DEL 技术效能充分发挥的瓶颈。为突破这一限制,需要开发更加稳定的 DNA 条形码,进一步探索新的 DNA 兼容化学反应<sup>[26]</sup>。

**3.2.2 蛋白水解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera, PROTAC) 技术** PROTAC 技术是一种新兴的药物发现策略,通过诱导特定蛋白质的选择性降解来实现治疗效果。这种技术的原理是在一个双功能分子中,结合了靶蛋白和 E3 泛素连接酶,使得靶蛋白被标记后进入泛素-蛋白酶体途径进行降解。具体来说,PROTAC 分子的一个部分与靶蛋白结合,另一个部分则与 E3 泛素连接酶结合,从而在空间上将两者拉近,促进泛素链的形成,最终导致靶蛋白降解<sup>[27]</sup>。这种机制促使 PROTAC 技术以低结合占有即可高效降解靶蛋白,不仅能够针对目标蛋白选择性降解,抑制其所有功能,模拟蛋白质基因缺失效果,还能靶向那些被认为“不可成药”的蛋白质<sup>[28]</sup>,且不与靶蛋白的活性位点结合,也可产生治疗效果,如 EGFR I858R 突变体选择性降解剂,配体结合到突变位点而非 APT 结合口袋,此特性使得 PROTAC 在肿瘤治疗和其他疾病的药物开发中显示出广阔的前景,从而扩展了药物的应用范围。

## 4 辅助小分子药物筛选技术

近年来,在传统筛选方法的多样化发展及新兴筛选技术的持续涌现背景下,研究者们在小分子药物的发现与开发上已取得了显著进展,但如何在有

效降低假阳性率、提升靶标识别精准度的基础上, 兼顾并维持筛选过程的高通量特性, 依旧是当前小分子筛选领域面临的、亟待突破的关键瓶颈问题。因此, 技术融合趋势与多模态筛选策略将成为推动行业进一步发展的核心潮流, 质谱分析、人工智能 (artificial intelligence, AI) 驱动的虚拟筛选等辅助技术的加入, 不仅为小分子药物发现提供了更加便捷和高效的解决方案, 还映射了现代药物开发领域日益增强的系统性和整合性。

#### 4.1 质谱辅助小分子筛选技术

喷雾质谱 (electrospray ionization mass spectrometry, ESI-MS) 与基质辅助激光解析电离质谱 (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF) 作为现代质谱技术体系的重要分支, 凭借其高灵敏度与高通量特性的核心优势, 使研究人员能够在复杂样品中快速识别和定量小分子与其靶标蛋白之间的相互作用, 在小分子结合检测领域发挥着重要作用。具体而言, 基于 ESI-MS 的生物亲和筛选技术可在短时间内完成多组小分子配体与靶标蛋白结合情况的筛选; 基于 MALDI-TOF 的自动化系统, 可在大量化合物的联合筛选中高效识别出潜在的药物候选分子。在一项研究中, KAESLIN 等<sup>[29]</sup>使用名为 “gap sampler” 的微流体自动取样器成功实现了对 110 种配体与牛碳酸酐酶 II 的 HTS, 最终识别出 5 个确实具有结合能力的配体。表明质谱技术不仅可以提供定量参数, 还能实现对分子识别事件的深入研究, 这种 “定量分析+机制解析” 的双重能力, 使其成为筛选中不可或缺的辅助技术, 为小分子药物研究带来了强劲助力。

#### 4.2 细胞基三维仿生筛选系统

随着生物材料科学的进步, 三维 (three dimension, 3D) 仿生模型的构建技术为药物作用机制的研究提供了更为可靠的实验平台。相较于传统的二维细胞培养, 3D 细胞模型能够更真实地再现细胞间的相互作用和组织结构, 从而提高药物筛选的生理相关性和预测性。例如, 研究人员可以利用水凝胶等生物相容性材料创建具有生理特性的细胞外基质, 使得细胞在更接近体内的环境中生长与分化; 还能更好地模拟肿瘤微环境, 帮助研究者分析肿瘤的生物行为及其对化疗药物的反应。当此项技术与 HTS 相结合时, 研究人员可以在 3D 模型中快速评估大量候

选药物的生物活性, 从而加速新药开发过程。

#### 4.3 虚拟筛选与人工智能

虚拟筛选 (virtual screening, VS) 是一种利用计算方法在药物发现过程中快速识别潜在活性化合物的技术, 核心原理是通过计算机模拟, 特别是分子对接和药效团模型, 来预测化合物与生物靶点的结合能力, 可主要分为两类: 结构基础的虚拟筛选和配体基础的虚拟筛选。基于配体的方法通常依赖于相似性搜索, 通过比较已知活性化合物的结构来发现新的候选化合物。这种方法的优势在于能够深入探讨分子间的相互作用<sup>[30]</sup>, 识别出合适的结合位点, 从而为小分子药物设计提供方向, 并为后续的化合物优化提供依据。另一方面, 基于配体的虚拟筛选则侧重于通过已有活性分子的特征来预测新化合物的活性。这种方法通常依赖于机器学习和深度学习模型, 在海量化合物库中快速筛选出潜在的活性化合物, 相较于传统方法, 能够更有效地识别出具有生物活性的化合物<sup>[31]</sup>。

AI 技术的出现, 尤其是智能学习算法的引入, 进一步拓宽了药物筛选的化学空间, 使虚拟筛选不再局限于对已知化合物库的单纯检测, 还可以生成全新的潜在药物分子并根据药物的活性、选择性等指标, 对化合物进行评分和排序, 极大地缩短了药物筛选过程, 降低人力需求, 节省研究成本<sup>[32]</sup>。

同时, AI 的辅助应用不仅限于化合物筛选, 还扩展至分子性质预测、合成规划和药物重定位等方面, 通过结合生成对抗网络和变分自编码器合成数百万个新化合物的结构并对其进行评估<sup>[33-34]</sup>或使用卷积神经网络和图神经网络, 从化合物的分子图形中提取特征, 并预测其对特定生物靶点的活性<sup>[35-36]</sup>, 为小分子药物的设计、筛选、合成领域的发展带来了更多可能性。例如, 由谷歌 DeepMind 研发的 AlphaFold 系统, 仅需输入蛋白质的氨基酸序列, 即可在数分钟内精准预测其三维空间结构, 准确度媲美传统实验室耗时数月的解析结果。这一突破性技术成功破解了困扰科学界长达 50 年的重大难题—如何从一维氨基酸序列推演三维蛋白质结构, 目前已被 190 多个国家超过 300 万研究人员使用, 数百万美元和数亿年的研究时间得以节省。不同小分子化合物筛选技术应用及其优劣势对比见表 1。

表 1 不同小分子药物筛选技术对比

技术	原理	优势	不足
Known 技术	对已知化合物原有结构加以修饰	成本低、技术要求低	耗时长, 原创性不足, 容易陷入专利陷阱
HTS 技术	以分子水平和细胞水平的实验方法为基础, 以微板形式作为实验工具载体, 以自动化操作系统执行试验过程, 以灵敏快速的检测仪器采集实验结果数据, 运用计算机对实验数据进行分析处理, 并以相应的数据库支持运转的技术体系	主流筛选方法, 高度标准化, 筛选速度快, 自动化程度高, 通用性好, 技术要求较低	成本较高, 耗时较长, 分子多样性不足时易产生假阳性
亲和力和筛选技术	包括通过测定荧光分子在结合后运动的变化来反映分子间的结合情况的荧光偏振技术, 和通过监测表面共振条件下的光学变化实时监测分子间相互作用的 SPR 技术	敏感性高, 实时监测, 可提供详细的动力学参数, 适用于初步筛选和验证	设备成本较高, 操作复杂, 易受干扰, 不宜在小型实验室应用
细胞报告基因筛选技术	依托细胞内源性信号通路或外源性报告基因, 实现小分子活性精准检测的核心技术	敏感性高, 特异性强, 操作简便, 可定量分析	成本较高, 对细胞类型和实验条件的要求较高, 易受转染效率影响产生假阳性/阴性
DEL 技术	通过特定技术手段将每一个化合物分子与一段唯一的 DNA 序列标签建立精准关联, 从而可以在数以亿计不同的化合物的混合物库中筛选出所需化合物, 之后通过测序技术对 DNA 条码的识别鉴定活性化合物	成本低, 耗时短, 效率高, 对靶标蛋白需求量少, 通量更高	技术要求极高, 合成方法有局限, 筛选后需再次验证成药性
PROTAC 技术	通过设计双功能分子, 利用细胞内的泛素-蛋白酶体系统实现对目标蛋白的特异性降解	低结合占有即可高效降解靶蛋白, 还能靶向“不可成药”蛋白质	稳定性和降解效率有待提高, 存在脱靶毒性的风险
VS 与 AI 技术	利用机器学习和深度学习技术, 从药化、生物学的大量数据中挖掘有效信息筛选候选化合物, 并准确预测其理化性质、成药性质和毒性风险	耗时短, 效率高, 极大缩短研发周期, 降低筛选成本	深度依赖模型可靠度, 目前处于初期阶段, 成效仍有待观察

## 5 总结与展望

小分子化合物筛选技术的进步无疑为新药的发现与开发带来了革命性的变化。随着传统 HTS 与亲和力和筛选的结合, 加上 DNA 编码化合物库和 PROTAC 技术的引入, 药物筛选的准确性和覆盖范围得到了显著提升。这些技术不仅提高了药物开发的效率, 还增强了新药的成功率, 使得医药行业在应对日益复杂的疾病时, 能够更快、更有效地找到解决方案。

综上所述, 小分子化合物筛选技术的迅速发展将持续促进新药的发现与开发。相信通过技术的不断创新与跨学科合作, 未来的药物研发将变得更加高效和安全, 为人类健康做出更大的贡献。

### 参 考 文 献 :

- [1] 陈铮. 新药研发困境催生新的研发特性[N]. 中国医药报, 2011-7-20(006).
- [2] GORGULLA C. Recent developments in ultralarge and structure-based virtual screening approaches[J]. Annu Rev Biomed Data Sci, 2023, 6: 229-258.
- [3] ZHAO Y L, YUAN C Y, SHI Y C, et al. Drug screening approaches for small-molecule compounds in cancer-targeted therapy[J]. J Drug Target, 2025, 33(3): 368-383.
- [4] SCHUFFENHAUER A, SCHNEIDER N, HINTERMANN S, et al. Evolution of novartis' small molecule screening deck design[J]. J Med Chem, 2020, 63(23): 14425-14447.
- [5] DANG A, DANG S, VALLISH B N. Efficacy and safety of EGFR inhibitors in the treatment of EGFRPositive NSCLC patients: a meta-analysis[J]. Rev Recent Clin Trials, 2021, 16(2): 193-201.
- [6] DUO L H, YU L, REN J F, et al. Artificial intelligence for small molecule anticancer drug discovery[J]. Expert Opin Drug Discov, 2024, 19(8): 933-948.
- [7] CHEN L Y, ZHAO X C, LIU X W, et al. Development of small molecule drugs targeting immune checkpoints[J]. Cancer Biol Med, 2024, 21(5): 382-399.
- [8] SUN L, NIE P, LUAN L, et al. Synthetic approaches and application of clinically approved small-molecule anti-HIV drugs: an update[J]. Eur J Med Chem, 2023, 261: 115847.
- [9] NIESSEN W M A. Tandem mass spectrometry of small-molecule antiviral drugs: 1. HIV-related antivirals[J]. Int J Mass Spectrom, 2020, 455: 116370.
- [10] CHAKRABORTY C, SHARMA A R, BHATTACHARYA M, et al. The drug repurposing for COVID-19 clinical trials provide very effective therapeutic combinations: lessons learned from major clinical studies[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 704205.
- [11] YAO W W, YANG H H, YANG J F. Small-molecule drugs development for Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci,

- 2022, 14: 1019412.
- [12] LI Q X, KANG C B. Mechanisms of action for small molecules revealed by structural biology in drug discovery[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5262.
- [13] YUE J D, LI Y Q, LI F J, et al. Discovery of Mcl-1 inhibitors through virtual screening, molecular dynamics simulations and *in vitro* experiments[J]. *Comput Biol Med*, 2023, 152: 106350.
- [14] WANG B F, HE Y W, WEN X, et al. Prediction and molecular field view of drug resistance in HIV-1 protease mutants[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2913.
- [15] CANTONE N, CUMMINGS R T, TROJER P. Screening for Small-Molecule inhibitors of histone methyltransferases[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2529: 477-490.
- [16] HUGHITT V K, SIMMONS J K, GORJIFARD S, et al. Large-scale human myeloma cell line small molecule compound screen dataset[J]. *Sci Data*, 2025, 12(1): 661.
- [17] 武瑞君, 李玮琦, 杨阳, 等. 小分子药物筛选技术研究现状及其应用进展[J]. *医药导报*, 2024, 43(2): 255-261.
- [18] MURETTA J M, RAJASEKARAN D, BLAT Y, et al. HTS driven by fluorescence lifetime detection of FRET identifies activators and inhibitors of cardiac myosin[J]. *SLAS Discov*, 2023, 28(5): 223-232.
- [19] LOHSE M B, ENNIS C L, HARTOONI N, et al. A screen for small molecules to target *Candida albicans* biofilms[J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 7(1): 9.
- [20] WILLSON J. Small-molecule screens for targeting non-coding RNA[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(5): 338.
- [21] OKSANEN S, SAARINEN R, KORIKAKOSKI A, et al. Genotyped functional screening of soluble Fab clones enables in-depth analysis of mutation effects[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13107.
- [22] BOUHEDDA F, CUBI R, BAUDREY S, et al.  $\mu$ IVC-Seq: a method for ultrahigh-throughput development and functional characterization of small RNAs[J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2300: 203-237.
- [23] 梁丹丹, 王春苗, 李俊莹, 等. 含表皮生长因子受体(EGFR)启动子荧光素酶报告基因的三阴性乳腺癌细胞模型的建立[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(10): 918-923.
- [24] WU J Y, MENG M, GUO Z P, et al. Nuclear-targeted material enabled intranuclear MicroRNA imaging for tracking gene editing process[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2025, 64(22): e202500052.
- [25] FÜSSER F T, WOLLENHAUPT J, WEISS M S, et al. Novel starting points for fragment-based drug design against mycobacterial thioredoxin reductase identified using crystallographic fragment screening[J]. *Acta Crystallogr D Struct Biol*, 2023, 79(Pt 9): 857-865.
- [26] SHI Y, WU Y R, YU J Q, et al. DNA-encoded libraries (DELs): a review of on-DNA chemistries and their output[J]. *RSC Adv*, 2021, 11(4): 2359-2376.
- [27] BI T, LIANG P, ZHOU Y, et al. Rational design of bioorthogonally activatable PROTAC for tumor-targeted protein degradation[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(21): 14843-14852.
- [28] 刘小凤, 陈元静, 周娟红, 等. 蛋白水解靶向嵌合体技术在恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(5): 46-52.
- [29] KAESLIN J, BRUNNER C, GHIASIKHOU S, et al. Bioaffinity screening with a rapid and sample-efficient autosampler for native electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2021, 93(39): 13342-13350.
- [30] NASCIMENTO F, BRAGA G, MARTEL P J. Identification of small-molecule modulators of FOXO3 through virtual screening[J]. *Methods Mol Biol*, 2025, 2871: 115-128.
- [31] CANTONE N, CUMMINGS R T, TROJER P. Screening for Small-Molecule inhibitors of histone methyltransferases[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2529: 477-490.
- [32] KHAN M K, RAZA M, SHAHBAZ M, et al. The recent advances in the approach of artificial intelligence (AI) towards drug discovery[J]. *Front Chem*, 2024, 12: 1408740.
- [33] RAABED, MIANROODIJR, NEUGEBAUER J. Accelerating the design of compositionally complex materials via physics-informed artificial intelligence[J]. *Nat Comput Sci*, 2023, 3(3): 198-209.
- [34] GREBNER C, MATTER H, HESSLER G. Artificial intelligence in compound design[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2390: 349-382.
- [35] GALLEGOS M, VASSILEV-GALINDO V, POLTAVSKY I, et al. Explainable chemical artificial intelligence from accurate machine learning of real-space chemical descriptors[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4345.
- [36] SATO Y, KASHIWAKURA I, YAMAGUCHI M, et al. Discovery of a novel small-molecule interleukin-6 inhibitor through virtual screening using artificial intelligence[J]. *Med Chem*, 2022, 18(6): 694-700.

(李科 编辑)

本文引用格式: 郭佳美, 杨永恒, 郭海云, 等. 小分子化合物筛选技术在药物研发中的应用及进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(10): 52-58.

Cite this article as: GUO J M, YANG Y H, GUO H Y, et al. Application and progress of small molecule compound screening techniques in drug research and development[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(10): 52-58.