

· 药咖论坛 ·
INSIDERS FORUM



克服小分子耐药的多维度药物化学策略

孙善亮, 李念光*

(南京中医药大学药学院, 江苏 南京, 210023)

【摘要】 耐药性是制约小分子药物疗效的主要障碍, 已成为全球公共卫生和肿瘤治疗领域面临的重大难题。系统综述小分子药物耐药的主要机制, 包括靶点修饰、旁路信号激活、药物外排增强、酶介导药物失活及细胞表型转化等, 并重点阐述针对这些机制的耐药克服策略。相关策略涵盖下一代抑制剂开发、变构抑制、联合治疗、蛋白降解靶向嵌合体技术、外排泵抑制以及抗体药物偶联物等新兴技术。通过整合最新的临床前和临床研究进展, 旨在为克服小分子药物耐药提供理论依据和实践指导。

【关键词】 小分子药物; 耐药; 核心策略; 新兴技术

【中图分类号】 R914.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1001-5094 (2026) 05-0389-13

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202604130354

Multidimensional Medicinal Chemistry Strategies for Overcoming Small-Molecule Drug Resistance

Sun Shanliang, Li Nianguang

(School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

【Abstract】 Drug resistance is the main obstacle restricting the therapeutic efficacy of small-molecule drugs and has become a major challenge in global public health and cancer treatment. This article systematically reviews the major mechanisms of small-molecule drug resistance, including target modification, bypass signal activation, enhanced drug efflux, enzyme-mediated drug inactivation, and cell phenotypic transformation. It further focuses on the strategies to reverse drug resistance based on the above mechanisms. The relevant strategies include next-generation inhibitor development, allosteric inhibition, combination therapy, proteolysis-targeting chimeras (PROTACs), efflux pump inhibition, and antibody-drug conjugates (ADCs) as emerging technologies. By integrating the latest research advances in preclinical and clinical studies, this article aims to provide a theoretical basis and practical guidance for overcoming small-molecule drug resistance.

【Key words】 small-molecule drugs; drug resistance; core strategies; emerging technologies

小分子药物作为现代医学治疗的基石, 在肿瘤、感染性疾病、心血管疾病等领域发挥着不可替代的作用。然而, 无论是抗肿瘤靶向治疗还是抗菌治疗, 耐药性的产生始终是制约疗效的主要因素。据统计, 肿瘤治疗中约 90% 的转移性癌症患者最终会对靶向治疗产生耐药; 抗感染领域多重耐药菌的出现已导致全球每年超过 70 万人死亡, 预计到 2050 年这一死亡人数将攀升至 1 000 万^[1]。

耐药性可分为原发性耐药和获得性耐药^[2-3]。前

者指患者初始治疗即对药物无应答, 后者则指在初始治疗有效后发生疾病进展。深入理解耐药机制并开发针对性克服策略, 对于延长患者生存期、提高治愈率具有重要意义。近年来, 随着结构生物学、化学生物学和人工智能技术的快速发展, 多种新型克服耐药策略相继涌现, 为临床转化提供了新的思路与可能。

本文从靶点修饰、旁路信号激活、药物外排增强、酶介导药物失活及细胞表型转化等耐药机制出发, 系统梳理新一代抑制剂开发、变构抑制、联合治疗、靶向蛋白降解技术及外排泵抑制等克服耐药的核心策略, 以及人工智能、分子胶、靶向蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 等新兴技术 (见图 1), 以期延缓或逆转耐药性提供新思路。

接受日期: 2026-02-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82574235, No. 82373710)

***通信作者:** 李念光, 教授, 博士生导师

研究方向: 抗肿瘤创新药物的设计与合成研究

E-mail: linianguang@njucm.edu.cn



TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; ALK: 间变性淋巴瘤激酶; HDAC6: 组蛋白去乙酰化酶6

图1 克服耐药的核心策略和新兴技术

1 小分子药物耐药的主要机制

原发性耐药指细胞或微生物在未接触药物前即具备的固有的耐药特性, 获得性耐药则是在药物治疗过程中通过基因突变或水平基因转移新近获得的耐药能力。2类耐药涉及不同分子机制, 但均围绕药物作用的3个关键环节: 药物进入、靶点作用与药物清除以及产生适应性改变。

1.1 原发性耐药

原发性耐药本质是物种在长期进化过程中形成的生物学屏障。与获得性耐药不同, 原发性耐药并非由药物选择压力诱导产生, 而是根植于基因组中的固有遗传特征, 通过限制药物进入、降低药物靶点敏感性或预先建立药物清除机制, 使细胞天然具备抵御药物攻击的能力。根据耐药发生的环节, 可将原发性耐药机制归纳为5类^[4], 见表1。

1.1.1 靶点天然缺失或结构差异 药物发挥作用的先决条件是靶点形成特异性结合, 而某些物种天然缺乏该靶点, 或靶蛋白结构存在种属差异, 导致药物无法有效识别。典型案例包括: 支原体 (*Mycoplasma*) 因无细胞壁结构, 完全缺失青霉素结合蛋白 (penicillin-binding protein, PBP), 故对

β -内酰胺类抗生素天然耐药; 部分革兰氏阴性菌 (如洋葱伯克霍尔德菌) 的PBP与青霉素的亲和力较敏感菌株低数个数量级, 即使在高浓度药物存在下也难以形成稳定的共价复合物, 构成对 β -内酰胺类的固有耐药基础。在肿瘤领域, 某些亚型的急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 因天然高表达抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2蛋白 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2), 对依托泊苷等促凋亡化疗药物呈现原发性耐药。

1.1.2 膜屏障与低通透性 革兰氏阴性菌的外膜是限制亲水性抗菌药物进入的主要物理屏障。外膜孔蛋白的数量减少或孔径改变可显著降低药物渗透速率。以铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 为例, 其外膜孔蛋白 (outer membrane porin D, OprD) 的表达量极低, 且孔道狭窄, 导致碳青霉烯类、氟喹诺酮类等多种抗生素难以有效穿透外膜进入周质间隙, 这是该菌对多种药物天然耐药的重要原因。此外, 真菌细胞壁为由几丁质、 β -葡聚糖和甘露糖蛋白构成的致密三维网络, 同样构成有效的药物渗透屏障, 使白色念珠菌 (*Candida albicans*) 对多种唑类药物表现出固有耐受性。

1.1.3 组成性外排系统表达 某些物种无需药物诱导即可组成性高效表达药物外排泵, 将进入胞内的药物主动泵出, 维持胞内亚致死浓度的药物水平。铜绿假单胞菌的 MexAB-OprM 系统属于耐药结节分化 (resistance nodulation division, RND) 家族外排泵, 其组成性高表达可外排 β -内酰胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类及四环素类等多种结构不相关的药物, 介导天然的多药交叉耐药。类似地, 白色念珠菌药物耐药蛋白 1 (*candida drug resistance 1*, CDR1) 和 CDR2 转运体[属于腺苷三磷酸结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运蛋白超家族]在野生型菌株中即存在基础表达, 可将氟康唑等唑类药物泵出细胞, 构成真菌固有耐药的重要机制。

1.1.4 药物灭活酶的染色体编码 部分细菌的染色体天然编码低水平表达的灭活酶, 在未接触药物时即具备基础催化活性, 形成“耐药储备”。以 AmpC β -内酰胺酶为例, 该酶由肠杆菌科细菌 (如阴沟肠杆菌、弗氏柠檬酸杆菌) 的染色体 *ampC* 基因编码, 在野生型菌株中呈低水平组成性表达, 可

水解头孢菌素类等 β -内酰胺类药物。虽然基础表达量较低, 但在某些诱导条件下 (如接触亚胺培南等碳青霉烯类) 可发生去阻遏表达, 导致高水平耐药。这种“低水平预设、诱导放大”的模式是原发性耐药向获得性耐药过渡的典型桥梁。

1.1.5 细胞周期与代谢特性 实体瘤的增殖动力学特征是原发性耐药的重要生物学基础。肿瘤内部血供不均, 大量癌细胞处于 G_0/G_1 静止期, 而细胞周期特异性化疗药物 (如抗代谢药 5-氟尿嘧啶、长春碱类) 仅对活跃分裂的细胞具有杀伤作用, 导致处于静止期的肿瘤细胞天然逃逸药物杀伤。此外, 某些正常组织或肿瘤微环境高表达抗氧化酶系统[如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶], 可高效中和铂类、蒽环类等药物诱导的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 损伤, 形成微环境介导的原发性耐药^[5]。例如, 肺组织因长期暴露于高氧环境而富含抗氧化酶, 使得肺癌细胞对氧化应激依赖性化疗药物呈现出固有耐受倾向。

表 1 原发性耐药具体机制、具体表现以及典型实例总结

机制类别	具体表现	典型实例
靶点天然缺失或结构差异	天然缺乏药物靶点或靶点结构存在种属差异	支原体无细胞壁, 对 β -内酰胺类药物天然耐药; 某些细菌 PBP 结构与青霉素亲和力较低, 产生固有耐药
膜屏障与低通透性	外膜孔蛋白数量减少或孔径改变, 限制药物进入	铜绿假单胞菌外膜通透性低, 对多种抗生素天然耐药
组成性外排系统表达	固有高表达药物外排系统	铜绿假单胞菌 MexAB-OprM 系统, 介导天然的多药交叉耐药; 白色念珠菌 CDR1/2, 构成真菌固有耐药
药物灭活酶的染色体编码	染色体编码的 β -内酰胺酶、修饰酶等	肠杆菌科细菌染色体 AmpC 酶
细胞周期与代谢特性	大部分细胞处于 G_0/G_1 静止期	实体瘤增殖缓慢, 对细胞周期特异性药物耐药

PBP:青霉素结合蛋白;CDR1/2:白色念珠菌药物耐药蛋白 1/2

1.2 获得性耐药

获得性耐药是药物选择性压力驱动下的适应性进化结果, 其分子机制更为多样。

1.2.1 靶点修饰 靶点修饰是靶向治疗中最常见的耐药机制, 具体包括点突变, 即靶蛋白关键氨基酸残基发生改变, 降低药物亲和力或阻碍药物结合^[2], 如在表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变的非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中, 约 50%~60% 的吉非替尼耐药患者携带 T790M 守门员突变, 该突变通过提升三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 亲和力, 削弱药物与靶点的结合能力^[6-7]。类似地, 间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 重排 NSCLC 中 L1196M 突变、断点簇区-阿贝尔白血病融合基因 (breakpoint cluster region-Abelson, BCR-ABL) 阳性慢性髓性白血病中 T315I

突变均属于守门员突变, 可阻碍第一代抑制剂与靶点的结合; 布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) C481S 突变破坏共价抑制剂半胱氨酸结合位点^[8], Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS) G12C 抑制剂治疗后出现的 Y96D 继发突变, 可通过空间位阻效应降低药物结合效率; 基因扩增/过表达, 即靶基因拷贝数增加或转录上调, 通过靶点“过量”克服药物抑制, 如间质上皮转化因子 (mesenchymal-epithelial transition factor, MET) 基因扩增是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 耐药的重要机制, 约 5%~20% 的耐药患者通过持续激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) -蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT) 和丝裂原活化

蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路维持细胞存活; 还包括剪接变异, 产生缺乏药物结合域的截短型蛋白, 逃避抑制剂识别; 以及靶点切换, 即表达药物不敏感的替代靶点, 如真菌 FK506 敏感蛋白 1 (FK506-sensitive protein 1, FKS1) 被 FKS2 替代, 进而介导对棘白菌素类药物的耐药^[9]。

1.2.2 旁路信号激活 肿瘤细胞通过激活平行信号通路绕过被抑制的靶点以维持下游增殖与存活信号^[2], 具体表现为受体酪氨酸激酶扩增, 如人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 扩增^[10]、MET 扩增^[11]等可激活 PI3K/AKT 和 MAPK 通路, 绕过被抑制的 EGFR^[7]; 下游效应子突变, 如 B 型快速纤维肉瘤原癌基因 (B-Raf proto-oncogene, BRAF) V600E 突变、KRAS/神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物 (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog, NRAS) 突变等使信号通路绕过上游阻滞持续激活^[12]; 支架蛋白介导旁路激活, 如胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R) - 胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) - PI3K 信号复合体的形成可绕过受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinases, RTK) 直接激活存活通路; 以及表型转化, 上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 不仅改变细胞形态, 更通过转录重编程激活 PI3K/AKT 等旁路信号, 最终导致靶向治疗耐药。

1.2.3 药物外排与膜通透性改变 药物外排泵的过度表达是多重耐药的重要机制。具体表现为外排泵基因突变或过表达, 如调控基因 (淋球菌 *MtrR*) 突变导致外排泵组成性高表达, 白色念珠菌在唑类药物诱导下 CDR1/多药耐药蛋白 1 (multidrug resistance protein 1, MDR1) 表达显著上调^[5]; 肿瘤细胞中 *ABCB1*、*ABCC1*、*ABCG2* 等基因扩增或转录过表达, 导致 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、MDR1、多药耐药相关蛋白 1 (multidrug resistance-associated protein 1, MRP1) 和乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 等 ABC 转运体过表达, 进而将结构多样的化疗药物和靶向药物外排至胞外^[5]; 以及膜电位驱动外排, 真菌主要协同转运蛋白超家族 (major facilitator superfamily, MFS) 转运体利用膜电位梯度驱动药物外排, 进而介导唑类药物耐药^[9]。

1.2.4 酶介导的药物失活 微生物通过产生特异性酶类直接破坏药物活性以实现耐药。其中水解酶方面, β -内酰胺酶水解 β -内酰胺环是革兰氏阴性菌耐

药的主要机制, 金属 β -内酰胺酶依赖锌离子辅因子, 可水解包括碳青霉烯类在内的几乎所有 β -内酰胺类抗生素; 修饰酶方面, 氨基糖苷类修饰酶 (乙酰转移酶、磷酸转移酶、核苷酸转移酶) 通过化学修饰使药物失活, 氯霉素乙酰转移酶则通过乙酰化消除氯霉素活性^[5]。

1.2.5 其他 其他获得性耐药机制包括膜通透性降低, 如孔蛋白编码基因 (如铜绿假单胞菌 *oprD*) 突变或缺失会减少药物内流, 大肠杆菌 *ompF* 表达下调会降低膜通透性; 代谢通路重编程, 如利什曼原虫通过转录翻译重编程激活抗氧化反应和能量代谢以适应药物压力; DNA 修复增强, 如 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 等 DNA 修复酶过表达可修复烷化剂诱导的 DNA 损伤; 抗凋亡机制激活, 如 Bcl-2 家族蛋白过表达或 PI3K/AKT 信号通路持续激活^[13], 能拮抗药物诱导的细胞凋亡; 染色体非整倍体, 如白色念珠菌形成 i(5L) 等臂染色体, 导致药物靶点 ERG11 和外排泵基因拷贝数同步增加, 进而产生协同耐药效应^[5, 9]。

1.3 原发性耐药与获得性耐药的关联及临床意义

原发性耐药与获得性耐药并非截然分开, 而是动态连续的过程。原发性耐药机制为获得性耐药提供了进化基础, 如组成性低水平表达的外排泵可在药物压力下通过启动子突变实现高表达; 染色体编码的 AmpC 酶可通过基因扩增或调控突变实现产量暴增。此外, 获得性耐药可通过质粒、转座子、整合子等可移动遗传元件水平传播, 使原本敏感的路原菌获得耐药表型, 模糊了 2 种耐药类型的界限。

临床上, 原发性耐药决定初始治疗方案的选择, 需基于病原菌或肿瘤的固有特性进行药敏试验指导用药; 获得性耐药则导致治疗失败和疾病进展, 需通过动态监测耐药突变、及时调整治疗策略来应对。深入理解这 2 类耐药机制的分子本质, 是开发下一代抑制剂、设计合理联合方案、最终实现耐药逆转的根本前提。

2 克服耐药性的核心策略

2.1 新一代抑制剂开发 (基于结构的合理设计)

针对靶点突变导致的耐药, 开发具有不同结合模式或更高亲和力的下一代抑制剂是最直接的策略。第 3 代 EGFR 抑制剂奥希替尼通过引入丙烯酰胺基团与 C797 形成共价键, 可有效克服 T790M 突变, 同时对野生型 EGFR 的选择性提高了近 200 倍, 显著降低了皮疹和腹泻等不良反应^[14]。在 ALK 抑制剂领域, 第 3 代药物劳拉替尼采用大环结构设计,

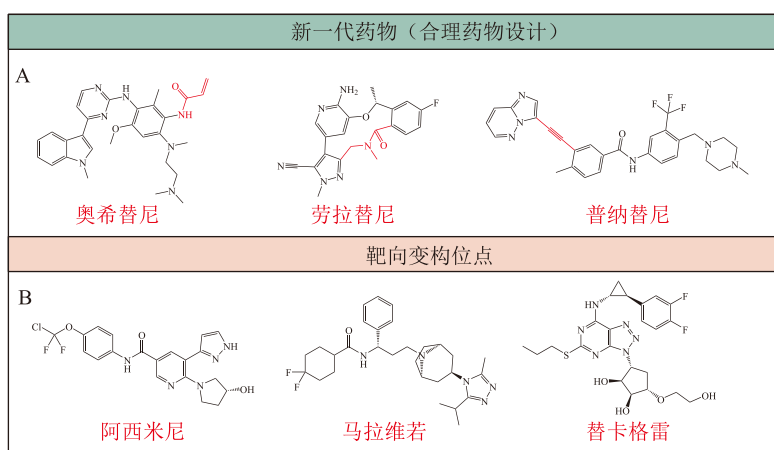
具有更高的刚性, 能够紧密嵌入 ALK 蛋白的活性口袋, 克服包括 L1196M 和 G1202R 在内的多种耐药突变^[15]。类似地, 普纳替尼专门针对 BCR-ABL T315I 守门员突变设计, 已成为治疗伊马替尼耐药慢性髓性白血病的关键药物 (见图 2A)。

2.2 变构抑制策略

传统小分子药物主要靶向蛋白质的正构位点 (即天然配体结合位点)。然而, 许多靶点的正构位点高度保守, 导致药物选择性差, 或缺乏适合小分子结合的疏水口袋, 如平坦的 PPI 界面。此外, 正构位点发生点突变, 也是引发药物耐药性的重要因素之一, 在激酶类抑制剂领域, 这一问题尤为

突出^[16]。

变构调控通过结合正构位点之外的变构位点, 诱导蛋白质构象变化, 间接调控其功能。变构药物的优势包括: 更高的选择性 (变构位点通常比正构位点保守性低); 克服正构位点突变导致的耐药; 调控“不可成药”靶点 (如缺乏酶活性的支架蛋白); 实现精细的功能调节 (增强或抑制, 而非单纯完全阻断)。变构药物已在多个靶点取得成功, 如 ABL1 变构抑制剂阿西米尼^[17]; TYK2 变构抑制剂氩可来替替尼^[18]; 心肌肌球蛋白变构抑制剂玛伐凯泰^[19]; GPCR 变构调节剂西那卡塞 (钙敏感受体正向变构激动剂)、马拉维若, 以及替卡拉雷等^[20] (见图 2B)。



A: 代表性新一代药物; B: 基于变构策略的药物分子结构

图2 克服靶向耐药的新一代抑制剂与变构药物

变构药物发现面临的主要挑战是变构位点的识别和验证。计算方法 (如分子动力学模拟、网络分析、机器学习) 正在加速变构位点的预测。人工智能 (artificial intelligence, AI) 辅助的变构药物设计, 结合冷冻电镜结构解析, 有望解锁更多靶点的变构位点^[21]。

2.3 联合治疗策略

联用策略的科学基础包括^[22]: 协同作用 (联合效应大于单药效应之和)、相加作用以及增敏作用 (通过一种药物增强另一种药物的敏感性)。

肿瘤是进化系统的典型代表, 具有高度遗传异质性和环境适应性。单一药物治疗必然面临耐药选择压力。药物联用通过同时或序贯使用多种机制的药物, 提升肿瘤逃逸的“能量壁垒”, 延缓或克服耐

药。联合治疗通过同时阻断多条信号通路或耐药机制, 可有效抑制耐药发生^[23]。在 BRAF 突变黑色素瘤中, BRAF 抑制剂达拉非尼与丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) 抑制剂曲美替尼的联合应用使肿瘤患者中位无进展生存期从单药治疗的 5.8 个月延长至 9.4 个月 [风险比 (hazard ratio, HR) = 0.39, $P < 0.001$]。

在抗菌领域, 新型 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂组合代表了克服耐药性的重要方向。已有多种新组合相继获批或进入临床后期阶段 (见表 2)^[24-25]。值得注意的是, 三重组合疗法 (如美罗培南 + 阿维巴坦 + 新型金属酶抑制剂 InC58) 正在研究中, 旨在同时覆盖丝氨酸酶和金属酶产生菌。

表2 代表性抗菌药物的联合用药

组合药物	机制	批准时间/年	主要适应证	特点
头孢他啶/阿维巴坦	第三代头孢菌素 + DBO 类 β -内酰胺酶抑制剂	2015	复杂性腹腔感染、HAP/VAP	覆盖 KPC、OXA-48, 但对金属酶无效
美罗培南/法硼巴坦	碳青霉烯 + 硼酸类 β -内酰胺酶抑制剂	2017	cUTI、CRE 感染	对 KPC 有强效抑制作用

续表2

组合药物	机制	批准时间/年	主要适应证	特点
舒巴坦/杜洛巴坦	β-内酰胺类抗生素 + DBO类β-内酰胺酶抑制剂	2023	CRAB所致HAP/VAP	首个专门针对CRAB的组合
氨曲南/阿维巴坦	单环β-内酰胺 + DBO类β-内酰胺酶抑制剂	2024	MBL产生菌感染	对金属β-内酰胺酶有效的组合
质子泵抑制剂/枸橼酸铋钾/阿莫西林/甲硝唑	质子泵抑制剂铋剂 + 复方抗菌药物	2022	一线治疗、四环素不耐受或不可及地区	阿莫西林耐药率低 (< 5%)，不良反应较四环素方案少，依从性更佳
凯普拉生 + 铋剂 + 两种抗生素	P-CAB + 铋剂 + 复方抗菌药物	2023	十二指肠溃疡、反流性食管炎合并Hp感染	Ⅲ期临床显示根除率93.49%，优于质子泵抑制剂四联方案 (88.24%)

DBO:二氮杂双环辛烷(类);HAP:医院获得性肺炎;VAP:呼吸机相关性肺炎;KPC:肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶;OXA-48:苯唑西林酶-48;cUTI:复杂性尿路感染;CRE:碳青霉烯类耐药肠杆菌目(耐碳青霉烯肠杆菌);CRAB:碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌;MBL:金属β-内酰胺酶;P-CAB:钾离子竞争性酸阻滞剂;Hp:幽门螺杆菌

目前，联合治疗已从经验性“鸡尾酒”疗法发展为基于机制的理性设计。AI技术正在改变联合用药的设计模式：通过分析大规模临床和组学数据，预测最优药物组合；利用网络药理学模型模拟不同联合方案的疗效；设计“智能”给药算法，根据患者实时响应调整剂量和时机。

2.4 多靶点设计策略

癌症、自身免疫病、代谢性疾病等复杂疾病，本质上是多基因、多通路、多节点失调的网络性疾病。传统“单靶点”药物虽然初期疗效显著，但肿瘤细胞易通过旁路激活、表型转换或突变产生耐药。多靶点药物设计 (multi-target drug design, MTDD) 通过理性设计同时调节多个靶点，克服单靶点治疗的局限性。多靶点设计的核心优势包括：协同效应产生“1+1 > 2”的疗效；同时阻断多条逃逸通路，降低耐药风险；简化给药方案，提高患者依从性；降低单靶点高剂量导致的毒性^[26-27]。

2023—2024年，欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准的73种新活性物质中，有18种具备多靶点药物概念，包括10种抗肿瘤药、5种自身免疫病药物等，比如呋喹替尼、卡帕塞替尼、莫洛替尼等小分子药物^[28] (见图3)。

2024年，AI在多靶点药物设计中取得突破^[29]。多药药理学生成优化网络 (polypharmacology generative optimization network, POLYGON) 使用变分自编码器 (variational autoencoder, VAE) 和强化学习，生成同时抑制2个靶点的分子。2024年，Munson等^[30]报道了32个AI设计的MEK1/雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 双靶点抑制剂，大多数在酶学实验中显示出大于50%的抑制率，并在癌细胞系中抑制增殖。MTMol-GPT等生成式AI模型，能够同时优化多个靶点的活性，为理性设计多靶点药物提供新工具^[31]。

多靶点药物的设计策略包括：药效团连接 (通

过化学连接子 linker 连接2个靶点的配体)；药效团融合 (共享共同结构特征)；药效团合并 (设计全新骨架同时容纳2个靶点的结合特征)。同时，AI辅助的靶点选择、分子生成和优化，正在将多靶点设计从偶然发现推向理性设计。

2.5 靶向蛋白降解技术

新药发现速度常难以及时覆盖耐药机制的演化。肿瘤治疗中的耐药性，可源于靶基因突变、靶蛋白过度表达等分子改变，使传统小分子抑制剂效力下降或失效；与此同时，部分疾病相关蛋白因缺乏适合小分子结合的结构口袋或PPI界面平坦等原因，长期被视为“不可成药”靶点，也限制了常规小分子药物的开发空间。上述耐药演化与成药性瓶颈叠加，成为抗肿瘤等治疗药物研发的重要挑战。因此，亟需创新策略以应对恶性肿瘤细胞中靶蛋白快速修饰的挑战。蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera, PROTAC) 的出现是该领域重大进展，它扩展了可成药靶点范围，实现了思维模式转变，提供了一种克服传统小分子药物局限性的新兴药物类型。PROTAC技术通过招募E3泛素连接酶诱导靶蛋白降解，实现了从“占据驱动”向“事件驱动”药理学的范式转变。与传统抑制剂相比，它具有催化性作用机制，可在低浓度下发挥作用；能靶向“不可成药”蛋白；可克服因靶蛋白过表达或突变导致的耐药^[32]。

在肿瘤治疗中，PROTAC技术已显潜力。ARV-110 (见图3) 是首个进入临床试验的口服PROTAC药物，靶向雄激素受体治疗前列腺癌，Ⅱ期临床试验显示其对特定突变患者有良好效果^[33]。针对BTK的PROTAC能降解多种耐药突变形式，为B细胞恶性肿瘤提供新选择^[8]。溴结构域和额外末端蛋白 (bromodomain and extraterminal domain, BET) - PROTAC可克服BET抑制剂耐药，在三阴性乳腺癌模型中显示出抗肿瘤活性^[34]。

除 PROTAC 外, 分子胶 (molecular glue, MG)、溶酶体靶向嵌合体 (lysosome-targeting chimera, LYTAC)、自噬靶向嵌合体 (autophagy-targeting chimera, AUTAC)、磷酸酶招募嵌合体 (phosphatase-recruiting chimera, PHORC)、去泛素化酶靶向嵌合体 (deubiquitinase-targeting chimera, DUBTAC) 和磷酸化靶向嵌合体 (phosphatase-recruiting chimera, PhosTAC) 等新兴靶向蛋白降解 (targeted protein degradation, TPD) 技术也在扩展成药靶点范围。MG 可稳定蛋白相互作用, LYTAC 可促进溶酶体降解, AUTAC 可利用自噬-溶酶体系统降解^[2]。总之, TPD 技术拓宽了药物靶点范围, 为应对复杂生物学挑战提供有力方案, 革新了药物发现领域, 为治疗干预提供新途径。

2.6 外排泵抑制

针对药物外排导致的耐药, 开发外排泵抑制剂 (efflux pump inhibitor, EPI) 是重要策略。Tariquidar 是研究最广泛的 P-gp 抑制剂, 但因其毒性尚未获得上市审批。新一代吡咯类、吡喃并吡啶类化合物 (如 MBX3132) 显示出更好的安全性和有效性 (见图 3)。

在抗菌领域, 多粘菌素 B 和喷他脒通过破坏革兰氏阴性菌外膜的阳离子桥, 增加膜通透性, 促进其他抗生素的进入。纳米技术也为克服膜屏障提供了新途径, 如聚乙二醇包覆的氧化铜纳米颗粒负载环丙沙星, 可通过破坏膜完整性增强抗菌活性^[35]。

2.7 靶向肿瘤微环境

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是肿瘤细胞生存、增殖和转移的土壤, 由缺氧区域、酸性环境, 免疫抑制细胞如肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM)、髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg), 癌相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 及异常血管网络等构成。靶向 TME 的小分子药物通过重塑微环境、解除免疫抑制、改善药物递送等机制克服耐药性, 成为当前研究热点。

针对缺氧微环境, 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α) 抑制剂 KC7F2^[36]、碳酸酐酶 IX (carbonic anhydrase IX, CAIX) 抑制剂 SLC-0111 以及钠氢交换体 1 (sodium-hydrogen exchanger 1, NHE1) 抑制剂 cariporide^[37] (见图 3) 等通过缓解肿瘤缺氧和酸中毒, 改善药物递送并增强化疗敏感性。在免疫抑制性信号通路方面, 转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β) 受体抑制剂 galunisertib^[38] (见图 3) 已完成 II 期临

床试验, 单药治疗可增强分化决定簇抗原 4⁺ (cluster of differentiation 4⁺, CD4⁺) 1 型辅助性 T 细胞 (T helper type 1, Th1) 反应和 CD8⁺T 细胞溶细胞活性, 与程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 抑制剂联用显著提高治疗应答率, 尤其在结直肠癌 CMS4 亚型中显示出明确的抗肿瘤活性; 吡咯胺 2, 3-双加氧酶 1 (indoleamine 2, 3-dioxygenase 1, IDO1) 抑制剂 linrodostat^[39] (见图 3) 则通过解除色氨酸耗竭和犬尿氨酸介导的免疫抑制, 与免疫检查点抑制剂联用产生协同效应。

针对 TAM 和 MDSC, 集落刺激因子 1 受体抑制剂 (colony-stimulating factor 1 receptor inhibitor, CSF1R) 西达替尼 (pexidartinib)^[40] (见图 3)、多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼 (sunitinib)^[41] 以及 5 型磷酸二酯酶 (phosphodiesterase type 5, PDE5) 抑制剂西地那非 (sildenafil)^[42] 等可通过耗竭或重编程免疫抑制细胞恢复抗肿瘤免疫。特别值得注意的是, 从海洋生物海蛰中提取的四氢异喹啉类生物碱曲贝替定 (trabectedin)^[43], 对 TAM 及循环单核细胞具有选择性细胞毒作用, 该药已获批用于特定类型的软组织肉瘤及复发性卵巢癌 (常与脂质体多柔比星联合)。

此外, 热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 抑制剂 ganetespib^[44] (见图 3) 和 luminespib 通过抑制 HSP90 分子伴侣活性、促进多种致癌激酶等客户蛋白降解, 调控肿瘤及免疫微环境; 与免疫检查点抑制剂联用可增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫。靶向肿瘤血管/基质的相关策略包括: 基质金属蛋白酶-2/基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-2 / matrix metalloproteinase-9, MMP-2/MMP-9) 抑制剂 SB-3CT、氨肽酶 N 靶向药物 NGR-hTNF 以及肿瘤内皮标志物 8 (tumor endothelial marker 8, TEM8) 靶向抗体 CMG4-Fc 等, 可通过抑制血管生成、靶向肿瘤内皮或改善瘤内药物分布等途径影响递送。此外, 糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 抑制剂 SB415286 与 PI3K δ 抑制剂 IC87114 等免疫调节性小分子, 可分别通过增强 CD8⁺T 细胞功能或抑制 Treg 活性等机制, 辅助恢复抗肿瘤免疫。

值得关注的是, 诱导铁死亡^[45]已成为克服凋亡耐药的新兴策略。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 抑制剂 RSL3 和 SLC7A11 抑制剂 erastin (见图 3) 可选择性诱导耐药肿瘤细胞发生铁死亡, 为克服传统治疗耐药提供了新途径。这些靶向 TME 的小分子药物通过单药或联合策略, 有望将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”, 显著提高肿瘤治疗的整体疗效。

3 新兴技术与未来方向

3.1 人工智能辅助药物设计

AI 技术正从根本上重塑小分子药物研发的全流程, 构建起从靶点发现到临床候选药物优化的智能化研发新范式。这一变革性流程以蛋白质结构预测为起点, 以 AI 驱动的分子设计为核心, 以实验验证与迭代优化为闭环, 显著提升了研发效率并降低了失败风险^[21]。

AlphaFold2 及其后续版本^[46]的突破性进展, 解

决了困扰结构生物学数十年的蛋白质折叠问题, 为药物设计提供了前所未有的结构基础。AlphaFold3 更进一步, 能够预测蛋白质-配体复合物、蛋白质-核酸复合物以及翻译后修饰蛋白的结构, 精度接近实验解析水平。此外, ESMFold 等语言模型基于序列的进化信息直接推断结构, 为缺乏同源模板的“孤儿”靶点提供了可行方案。这些预测结构不仅加速了靶点成药性评估, 更为后续分子对接和基于结构的药物设计奠定了原子水平的精度基础。

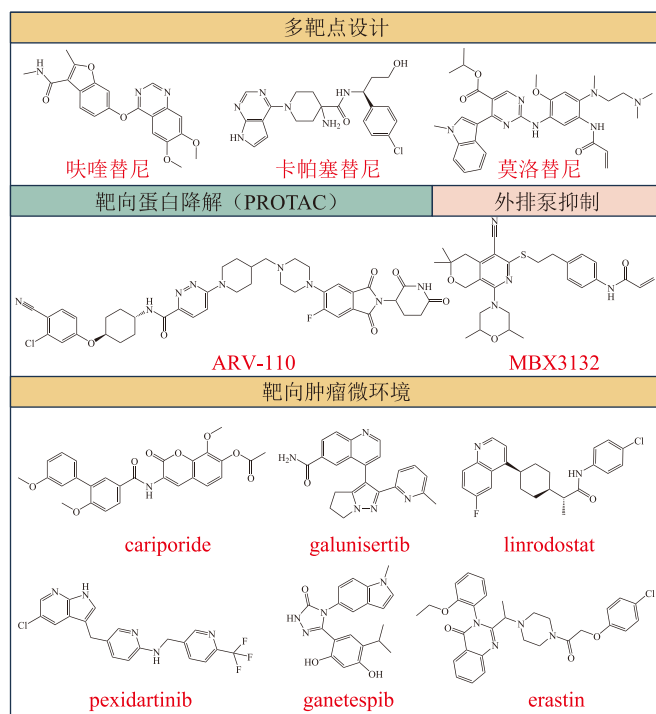


图3 代表性多靶点、靶向蛋白降解、外排泵抑制剂, 以及靶向肿瘤微环境的药物分子结构

AI 增强的分子对接算法显著提高了预测精度。传统对接依赖刚性受体假设和简化打分函数, 难以准确预测诱导契合效应和水分子介导的相互作用。基于图神经网络 (graph neural network, GNN) 和 Transformer 架构的深度学习模型 (如 AtomNet^[47]、GNINA^[48]), 通过从海量晶体结构数据中学习蛋白质-配体相互作用的复杂模式, 能够更准确地预测结合构象和亲和力。在耐药研究中, 这些模型可评估候选分子对野生型和突变型靶点的选择性差异, 优先保留对耐药突变体仍有纳摩尔级亲和力的分子, 实现“一药多靶”或“抗耐药”的设计目标。

Rentosertib (见图4) 是首个完成临床概念验证 (II 期临床试验) 的 AI 驱动药物, 标志着 AI 药物研发进入新纪元^[49]。从项目启动到临床候选化合物 (preclinical candidate, PCC) 提名仅 18 个月, 合成测试约 60~200 个分子 (传统方法需 2.5~4 年, 合

成数千分子)。此外, 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A (methionine adenosyltransferase 2A, MAT2A) 抑制剂 ISM3412、泛 TEA 结构域转录因子抑制剂 ISM6331 等均为 AI 技术参与主导发现的候选药物。

随着多模态大模型和数字孪生技术发展, AI 药物研发从“预测已知”向“创造未知”演进。未来智能研发平台将整合多组学和临床数据, 构建数字孪生模型, 预演耐药并测试策略, 有望实现“设计即克服耐药”, 为耐药管理带来突破^[50]。

3.2 分子胶与靶向蛋白降解

若将 PROTAC 比作“显性双功能”降解剂 (以 linker 明确连接 2 个配体), 分子胶则堪称“隐性双功能”的魔术师: 单个小分子同时结合靶蛋白与 E3 连接酶, 诱导二者形成三元复合物, 触发靶蛋白泛素化降解。分子胶作用机制精妙: 小分子结合 E3 连接酶 (如 CRBN、DCAF15) 后, 诱导其底物识

别界面构象改变, 创造与靶蛋白的全新作用面。此“诱导契合”机制, 使原本无相互作用的蛋白产生高亲和力结合, 进而降解。与 PROTAC 相比, 分子胶优势独特: 相对分子量小 (通常 < 500), 口服生物利用度佳; 成药性高, 符合 Lipinski 5 规则; 免疫原性低; 可靶向 PPI 界面, 扩展可降解蛋白质组。分子胶领域成功代表来那度胺 (lenalidomide) (见图 4) 及其衍生物^[51]。这类免疫调节酰亚胺类药物结合 CRBN, 诱导转录因子 IKZF1/3 和 CK1 α 降解, 在多发性骨髓瘤等疾病治疗中成效显著, 2021 年全球销售额达 128 亿美元。

2024—2025 年, 分子胶步入理性设计时代^[51-52]。以 NVP-DKY709 (见图 4) 为例, 通过分析泊马度胺 (见图 4) 与 IKZF1/CRBN 三元复合物的结合模式, 引入额外基团提升活性, 最终优化获得新一代分子胶。分子胶面临的核心挑战在于理性设计困难, 无法如 PROTAC 般通过连接 2 个已知配体构建, 需依赖高通量筛选或 AI 辅助发现诱导 PPI 的化学骨架。前沿研究方向包括: 开发非 CRBN/VHL 的新型 E3 连接酶 (如 DCAF16、DCAF11、RNF114 等); 利用 AI 和机器学习预测分子胶活性; 设计组织特异性分子胶 (基于 E3 连接酶组织选择性表达); 开发“靶向胶”策略, 通过修饰靶蛋白配体创造降解界面^[53]。

3.3 老药新用

药物重定位已成为克服小分子药物耐药的重要策略^[54-55], 其核心价值在于突破传统新药研发周期长、成本高的瓶颈, 为耐药性问题提供快速可及的解决方案。当前, 该策略已从早期的经验性发现转向基于系统生物学、网络药理学和 AI 的理性筛选阶段。在肿瘤领域, 沙利度胺 (thalidomide) 作为免疫调节剂成功用于多发性骨髓瘤治疗, 其通过降解 IKZF1/3 转录因子发挥抗肿瘤作用; 经典老药阿司匹林 (aspirin) 则被发现特定肿瘤背景下可通过抑制炎症微环境逆转化疗耐药。南京中医药大学课题组近期发现, 升血小板药物艾曲波帕 (eltrombopag) (见图 4) 可通过靶向 Wnt/ β -连环蛋白信号通路抑制多发性骨髓瘤细胞, 为克服蛋白酶体抑制剂耐药提供了新选择^[56]。在抗感染领域, 他汀类药物可通过破坏细菌膜脂质筏增强抗生素活性^[57]; 抗精神病药物氯丙嗪 (chlorpromazine) (见图 4) 和硫利达嗪 (thioridazine) 能抑制外排泵功能, 恢复耐药菌对氟喹诺酮类的敏感性^[58], 非甾体抗炎药塞来昔布在肿瘤等领域的重定位研究也为克服耐药提供了新思路^[59]。这些成功案例表明, 老药新用正从“偶然发现”走向“系统性挖掘”, 结合微

量热法等生物物理技术, 可快速筛选具有协同效应的药物组合, 为个体化抗耐药治疗提供依据。

3.4 靶向蛋白-蛋白相互作用

PPI 是细胞信号传导的核心机制。人类蛋白质组中估计有 30~50 万种 PPI, 其中许多与疾病密切相关。然而, PPI 界面通常大而平坦, 缺乏深疏水口袋, 传统上被认为是“不可成药”的^[60]。

PPI 抑制剂/调节剂的设计策略包括: 靶向 PPI 界面的“热点”区域; 稳定内源性抑制蛋白的结合 (分子胶的“逆过程”); 设计“分子楔”插入 PPI 界面, 阻断相互作用; 利用环肽、订书肽等中等分子量分子跨越 PPI 界面。

Menin 抑制剂是 PPI 靶向领域的明星^[61]。Menin 与 KMT2A (MLL1) 的相互作用对急性白血病 (特别是 KMT2A 重排和 NPM1 突变型) 的维持至关重要。阻断这一 PPI 可抑制 *HOXA/MEIS1* 基因表达, 诱导白血病细胞分化。2024—2025 年, 多个 Menin 抑制剂进入临床试验, 比如瑞维美尼 (revumenib) (见图 4), 首个进入临床的 Menin 抑制剂, 在复发/难治性急性白血病中显示良好疗效。近年来, 选择靶向 Hsp90 伴侣蛋白的策略亦成为研究的热点^[62], 由于其克服了传统直接靶向 Hsp90 所致的严重不良反应, 如靶向 Hsp90-CD37 的 DDO-6079^[63] (见图 4), 靶向 Hsp90-AHA1 的 KU-177^[64] (见图 4), 靶向 Hsp90-p23 的 gedunin, 以及靶向 Hsp90-HSP90 组织蛋白 (HSP90 organizing protein, HOP) 的 Y-632 等。

PPI 靶向的策略正在从“阻断相互作用”扩展到“降解相互作用蛋白”。例如, 靶向 Menin-KMT2A 相互作用的抑制剂^[65], 同时导致 Menin 蛋白的降解 (通过分子胶机制), 产生更持久的药效。这种“PPI 阻断+蛋白降解”的双重机制, 代表了下一代 PPI 调节剂的发展方向。同时, 针对传统小分子难以靶向的 PPI, 环肽提供了新选择^[66]。环肽具有中等分子量、高亲和力、高选择性、可口服 (某些情况下) 的优势。同时, AI 辅助的环肽设计 (如 DeepMind 的 AlphaFold 结合分子动力学模拟) 正在加速这一领域的发展。

3.5 抗体-药物偶联物

抗体-药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 素有“生物导弹”的美誉^[67]。ADC 是通过化学连接子 Linker, 将具有细胞毒性的药物 (Payload) 与能靶向特异性抗原的单克隆抗体进行偶联, 进而达成精准递送药物的目的。

目前, ADC 已从早期的概念验证阶段, 成功迈入临床应用的爆发期。截至 2024 年, 全球范围内已有 10 余款 ADC 药物获批上市, 其适应证广泛覆盖

血液系统恶性肿瘤以及实体瘤。2025年,第一三共与阿斯利康携手合作的德达博妥单抗获批,用于治疗激素受体阳性(hormone receptor-positive, HR⁺)/HER2⁻乳腺癌,成为首个在该适应证获批的滋养层细胞表面抗原2(trophoblast cell surface antigen 2, Trop2)靶向ADC,这一成果标志着ADC药物从以HER2为靶点,向更为广泛的靶点领域实现了拓展^[68]。

ADC技术历经3代发展演进:第1代ADC采用不稳定连接子,这导致药物容易出现脱靶毒性问题;第2代ADC改用可裂解连接子,有效提高了

对肿瘤的选择性;第3代ADC则运用高药物抗体比(drug-to-antibody ratio, DAR)、高活性的细胞毒药物,例如拓扑异构酶I抑制剂或微管抑制剂,并且成功实现了“旁观者效应”,能够对具有抗原异质性的肿瘤进行有效杀伤。然而,当前ADC药物仍面临一些技术瓶颈,包括如何平衡连接子的稳定性与释放效率、应对细胞毒药物的耐药机制、突破实体瘤渗透性的限制,以及解决免疫原性相关的不良反应等问题。未来,ADC药物的发展方向将聚焦于双特异性ADC、免疫刺激型ADC、多载荷ADC等创新设计^[67, 69]。

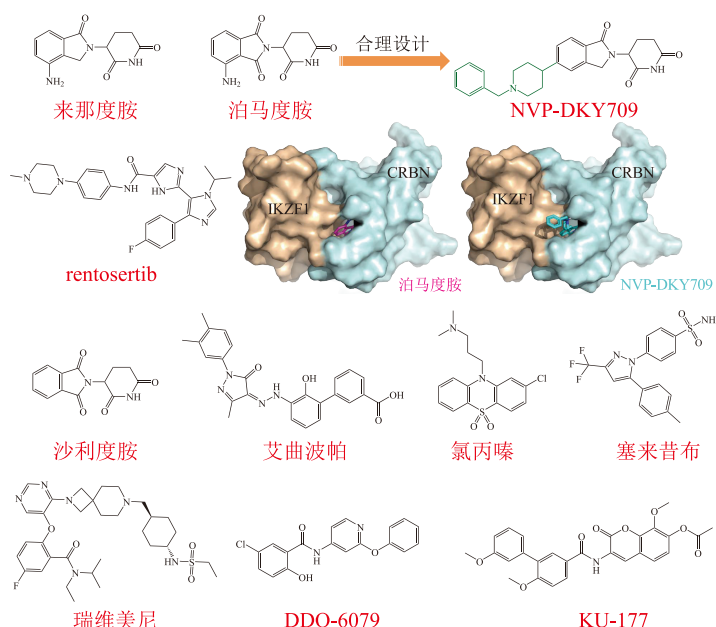


图4 AI驱动、分子胶、老药新用,以及靶向PPI策略的代表性药物分子结构

4 结语与展望

小分子药物耐药性已然成为当下医学领域亟待攻克的难题,攻克这一困境,需采取多维度、多层次的综合策略。传统药物设计遵循的“占据驱动”理念,正向“事件驱动”范式实现战略转型。从基于结构优化研发的下一代抑制剂,到机制创新的PROTAC技术;从临床沿用已久的传统联合化疗方案,到智能化赋能的AI药物设计技术。这些策略各具应用优势且互为补充,共同构筑起攻克药物耐药性问题的研究体系与发展前景。

多策略整合已成为抗耐药药物开发的核心方向。未来以下几个研究方向值得重点关注与深入探索:其一,全力开发新型抑制剂。致力于研发能够同时覆盖多种耐药突变的新型抑制剂,此类抑制剂如同“万能钥匙”,有望打破耐药突变带来的治疗困境,

为患者带来新的生机。其二,加速PROTAC等蛋白降解技术的临床转化。积极推进PROTAC等蛋白降解技术的临床转化进程,同时不断优化其药代动力学特性。PROTAC技术作为新兴的抗耐药利器,只有顺利跨越临床转化这道门槛,并提升其在体内的稳定性和生物利用度等特性,才能更好地服务于临床治疗。其三,构建精准治疗体系。建立基于耐药机制分型的精准治疗体系,通过对耐药机制的精准剖析和分类,为患者量身定制个性化的治疗方案,实现治疗的精准化、高效化,提高治疗的成功率和患者的生活质量。其四,探索联合治疗策略。深入探索靶向TME和免疫系统的联合策略,TME和免疫系统在肿瘤的发生、发展以及耐药过程中扮演着重要角色,通过联合靶向这些关键环节,有望打破肿瘤的耐药防线,实现协同增效的治疗效果。值得

一提的是, 传统中医药蕴含着丰富的宝藏, 其独特的作用机制为克服耐药性提供了新的思路。无论是中西医结合的协同治疗模式, 还是从小分子天然结构中挖掘潜在的有效成分, 都为应对耐药性问题提供了潜在的解决策略, 值得进一步深入研究与挖掘。

随着耐药机制解析的精细化和新技术平台的成

熟, 克服小分子药物耐药正从“被动应对”转向“主动设计”。药物化学作为连接基础研究与临床应用的桥梁学科, 需以范式革新为引领、以多策略整合为路径、以原创突破为目标, 在全球抗耐药药物研发竞争中占据主动地位, 最终实现耐药性疾病治疗从“有限控制”到“功能性治愈”的跨越。

【参考文献】

- [1] Bognár B, Spohn R, Lázár V. Drug combinations targeting antibiotic resistance[J]. *NPJ Antimicrob Resist*, 2024, 2(1): 29.
- [2] Wei J R, Lu M Y, Wei T H, et al. Overcoming cancer therapy resistance: from drug innovation to therapeutics[J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 81: 101229.
- [3] Vasan N, Baselga J, Hyman D M. A view on drug resistance in cancer[J]. *Nature*, 2019, 575(7782): 299–309.
- [4] Ribas A, Wolchok J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350–1355.
- [5] Ray S, Das S, Suar M. Molecular mechanism of drug resistance [M]//Arora G, Sajid A, Kalia V C. *Drug Resistance in Bacteria, Fungi, Malaria, and Cancer*. Cham: Springer, 2017: 47–110.
- [6] Hu C, Leche C A 2nd, Kiyatkin A, et al. Glioblastoma mutations alter EGFR dimer structure to prevent ligand bias[J]. *Nature*, 2022, 602(7897): 518–522.
- [7] Tong C W S, Wu W K K, Loong H H F, et al. Drug combination approach to overcome resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 405: 100–110.
- [8] Sun S L, Wu S H, Kang J B, et al. Medicinal chemistry strategies for the development of Bruton's tyrosine kinase inhibitors against resistance[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(11): 7415–7437.
- [9] Lee Y, Robbins N, Cowen L E. Molecular mechanisms governing antifungal drug resistance[J]. *NPJ Antimicrob Resist*, 2023, 1(1): 5.
- [10] Yoon J, Oh D Y. HER2-targeted therapies beyond breast cancer: an update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(9): 675–700.
- [11] Wolf J, Seto T, Han J Y, et al. Capmatinib in *MET* exon 14-mutated or *MET*-amplified non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 944–957.
- [12] Davies H, Bignell G R, Cox C, et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer[J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 949–954.
- [13] Li Q, Li Z, Luo T, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR and RAF/MEK/ERK pathways for cancer therapy[J]. *Mol Biomed*, 2022, 3(1): 47.
- [14] Finlay M R V, Barton P, Bickerton S, et al. Potent and selective inhibitors of the epidermal growth factor receptor to overcome C797S-mediated resistance[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(18): 13704–13718.
- [15] Kong X, Pan P, Sun H, et al. Drug discovery targeting anaplastic lymphoma kinase (ALK)[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(24): 10927–10954.
- [16] Wu P, Clausen M H, Nielsen T E. Allosteric small-molecule kinase inhibitors[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 156: 59–68.
- [17] Hochhaus A, Wang J, Kim D W, et al. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(10): 885–898.
- [18] Hoy S M. Deucravacitinib: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(17): 1671–1679.
- [19] Braunwald E, Saberi S, Abraham T P, et al. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(44): 4622–4633.
- [20] Slosky L M, Caron M G, Barak L S. Biased allosteric modulators: new frontiers in GPCR drug discovery[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(4): 283–299.
- [21] Sun Q, Wang H, Xie J, et al. Computer-aided drug discovery for undruggable targets[J]. *Chem Rev*, 2025, 125(13): 6309–6365.
- [22] Jaaks P, Coker E A, Vis D J, et al. Effective drug combinations in breast, colon and pancreatic cancer cells[J]. *Nature*, 2022, 603(7899): 166–173.
- [23] Lovly C M, Shaw A T. Molecular pathways: resistance to kinase inhibitors and implications for therapeutic strategies[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(9): 2249–2256.
- [24] Sargianou M, Stathopoulos P, Vrysis C, et al. New β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination antibiotics[J]. *Pathogens*, 2025, 14(4): 307.
- [25] Cho J C, Zmarlicka M T, Shaer K M, et al. Meropenem/vaborbactam, the first carbapenem/ β -lactamase inhibitor combination[J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(8): 769–779.
- [26] Löscher W. Single-target versus multi-target drugs versus combinations of drugs with multiple targets: preclinical and clinical evidence for the treatment or prevention of epilepsy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 730257.
- [27] Kabir A, Muth A. Polypharmacology: the science of multi-

- targeting molecules[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106055.
- [28] Ryszkiewicz P, Malinowska B, Schlicker E. Polypharmacology: new drugs in 2023-2024[J]. *Pharmacol Rep*, 2025, 77(3): 543–560.
- [29] Abdelsayed M. AI-driven polypharmacology in small-molecule drug discovery[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(14): 6996.
- [30] Munson B P, Chen M, Bogosian A, *et al.* De novo generation of multi-target compounds using deep generative chemistry[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3636.
- [31] Ai C, Yang H, Liu X, *et al.* MTMol-GPT: de novo multi-target molecular generation with transformer-based generative adversarial imitation learning[J]. *PLoS Comput Biol*, 2024, 20(6): e1012229.
- [32] Ibrahim S, Umer Khan M, Khurram I, *et al.* Navigating PROTACs in cancer therapy: advancements, challenges, and future horizons[J]. *Food Sci Nutr*, 2025, 13(2): e70011.
- [33] Meloni V, Halstenberg L, Mareczek L, *et al.* Exploring orodispersible films containing the proteolysis targeting Chimera ARV-110 in hot melt extrusion and solvent casting using polyvinyl alcohol[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(12): 1499.
- [34] Zhu X, Liu W, Tang X, *et al.* The BET PROTAC inhibitor dBET6 protects against retinal degeneration and inhibits the cGAS-STING in response to light damage[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 119.
- [35] Ibne Shoukani H, Nisa S, Bibi Y, *et al.* Green synthesis of polyethylene glycol coated, ciprofloxacin loaded CuO nanoparticles and its antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 21246.
- [36] Tang X, Cui K, Lu X, *et al.* A novel hypoxia-inducible factor 1 α inhibitor KC7F2 attenuates oxygen-induced retinal neovascularization[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(6): 13.
- [37] Eloranta K, Pihlajoki M, Liljeström E, *et al.* SLC-0111, an inhibitor of carbonic anhydrase IX, attenuates hepatoblastoma cell viability and migration[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1118268.
- [38] Yamazaki T, Gunderson A J, Gilchrist M, *et al.* Galunisertib plus neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(9): 1189–1200.
- [39] Balog A, Lin T A, Maley D, *et al.* Preclinical characterization of linrodostat mesylate, a novel, potent, and selective oral indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 inhibitor[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(3): 467–476.
- [40] Lamb Y N. Pexidartinib: first approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(16): 1805–1812.
- [41] Deeks E D, Keating G M. Sunitinib[J]. *Drugs*, 2006, 66(17): 2255–2266.
- [42] Arora S, Surakiatchanukul T, Arora T, *et al.* Sildenafil in ophthalmology: an update[J]. *Surv Ophthalmol*, 2022, 67(2): 463–487.
- [43] Wang J, Wang P, Zeng Z, *et al.* Trabectedin in cancers: mechanisms and clinical applications[J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(24): 1949–1965.
- [44] Solárová Z, Mojžiš J, Solár P. Hsp90 inhibitor as a sensitizer of cancer cells to different therapies (review) [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(3): 907–926.
- [45] Dixon S J, Olzmann J A. The cell biology of ferroptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6): 424–442.
- [46] Abramson J, Adler J, Dunger J, *et al.* Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3[J]. *Nature*, 2024, 630(8016): 493–500.
- [47] Chen J, Bolhuis D L, Laggner C, *et al.* AtomNet-aided OTUD7B inhibitor discovery and validation[J]. *Cancers*, 2023, 15(2): 517.
- [48] McNutt A T, Li Y, Meli R, *et al.* GNINA 1.3: the next increment in molecular docking with deep learning[J]. *J Cheminform*, 2025, 17(1): 28.
- [49] Xu Z, Ren F, Wang P, *et al.* A generative AI-discovered TNIK inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized phase 2a trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(8): 2602–2610.
- [50] Paul D, Sanap G, Shenoy S, *et al.* Artificial intelligence in drug discovery and development[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(1): 80–93.
- [51] Oleinikovas V, Gainza P, Ryckmans T, *et al.* From thalidomide to rational molecular glue design for targeted protein degradation[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2024, 64: 291–312.
- [52] Toriki E S, Papatzimas J W, Nishikawa K, *et al.* Rational chemical design of molecular glue degraders[J]. *ACS Cent Sci*, 2023, 9(5): 915–926.
- [53] Domostegui A, Nieto-Barrado L, Perez-Lopez C, *et al.* Chasing molecular glue degraders: screening approaches[J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(13): 5498–5517.
- [54] Xia Y, Sun M, Huang H, *et al.* Drug repurposing for cancer therapy[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 92.
- [55] Jampilek J. Drug repurposing to overcome microbial resistance[J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(7): 2028–2041.
- [57] Jiang W, Hu J W, He X R, *et al.* Statins: a repurposed drug to fight cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 241.
- [58] Gundersen E T, Wang Z, Førde J L, *et al.* Repurposing chlorpromazine for anti-leukaemic therapy with the drug-in-cyclodextrin-in-liposome nanocarrier platform[J]. *Carbohydr Polym*, 2025, 358: 123478.
- [59] Bąk U, Krupa A. Challenges and opportunities for celecoxib

- repurposing[J]. *Pharm Res*, 2023, 40(10): 2329–2345.
- [60] Nada H, Choi Y, Kim S, *et al.* New insights into protein-protein interaction modulators in drug discovery and therapeutic advance[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 341.
- [61] Wang F, Yang Z, Wu Y, *et al.* Menin-MLL protein-protein interaction inhibitors: a patent review (2021-present)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2025, 35(1): 65–78.
- [62] Schopf F H, Biebl M M, Buchner J. The HSP90 chaperone machinery[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(6): 345–360.
- [63] Zhang L, Liu W, Zheng Z, *et al.* Allosteric CDC37 inhibitor disrupts chaperone complex to block CDK4/6 maturation[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2025, 64(2): e202413618.
- [64] Gu C, Wang Y, Zhang L, *et al.* AHSA1 is a promising therapeutic target for cellular proliferation and proteasome inhibitor resistance in multiple myeloma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 11.
- [65] Sparbier C E, Gillespie A, Gomez J, *et al.* Targeting Menin disrupts the *KMT2A/B* and polycomb balance to paradoxically activate bivalent genes[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(2): 258–272.
- [66] Ji X, Nielsen A L, Heinis C. Cyclic peptides for drug development[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2024, 63(3): e202308251.
- [67] Fu Z, Li S, Han S, *et al.* Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 93.
- [68] Ahn M J, Tanaka K, Paz-Ares L, *et al.* Datopotamab deruxtecan versus docetaxel for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer: the randomized, open-label phase III TROPION-Lung01 study[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(3): 260–272.
- [69] Wang Y, Guo C, Li W. Artificial intelligence in antibody-drug conjugate development[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2025, 46(12): 1209–1223.



【本期栏目主编】李念光: 教授, 博士生导师, 南京中医药大学药学院副院长。现任江苏省药学会药物化学专业委员会委员, 南京市药学会药物化学与药物分析专业委员会副主任委员。2007年博士毕业于中国药科大学, 2012年赴美国哈佛大学进行访学和合作研究。2012年入选“教育部新世纪优秀人才支持计划”, 2013年入选江苏省第十批“六大人才高峰”, 2013年获教育部霍英东青年教师奖三等奖。近年来主要从事血液肿瘤新药分子的设计与合成研究, 主持10多项国家及省部级项目, 于 *Adv Sci*, *J Exp Clin Cancer Res*, *J Med Chem*, *J Chem Inf Model* 等杂志发表SCI论文100余篇。

(责任编辑: 姚思卉)