DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20260201

·综　　述·

深度学习在创新小分子药物研发中的应用进展

汪益妃#，茹锦晓#，杨胜勇*

（四川大学华西医院生物治疗全国重点实验室，四川 成都 610041）

【摘要】随着生物医药与人工智能的深度融合，深度学习在创新小分子药物研发中的应用已由早期的辅助筛选与性质预测，逐步扩展至覆盖“分子设计—分子合成—活性测试”的关键环节，并涌现出从靶点/先导发现到临床验证的代表性实践。相较于主要依赖经验规则、局部数据和离线评分的传统计算机辅助药物设计方法，深度学习能够依托大规模多模态数据，学习可迁移的分子、靶点、反应和表型表征，并通过生成式模型、结构预测、自动化合成和高通量测试平台的协同，实现对化学空间的可控探索、多目标优化和“设计—验证”闭环迭代。在部分代表性研究中，深度学习已显示出提高候选分子富集效率、缩短先导发现周期并降低无效实验验证规模的潜力。本文围绕深度学习赋能创新小分子药物研发的关键环节，重点综述其在分子设计、合成实现与生物活性测试中的应用进展，并结合具有湿实验验证的高影响力研究与进入临床阶段的代表性案例，分析其在真实研发场景中的转化价值。最后，本文进一步讨论当前面临的数据质量与标准化不足、可合成性约束不强、模型评价与研发决策脱节、跨学科闭环集成难度大等挑战，为深度学习驱动的小分子药物创新与转化研究提供参考。

【关键词】深度学习；药物研发；分子设计；分子合成；活性测试；临床转化

中图分类号：R914.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2026）02-0001-07

Advances in application of deep learning in innovative small-molecule drug discovery and development

Wang Yifei#, Ru Jinxiao#, Yang Shengyong*

(State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【**Abstract**】With the deep integration of biomedicine and artificial intelligence, the application of deep learning in innovative small-molecule drug discovery and development has gradually expanded from its early use in assisted screening and property prediction to key stages encompassing "molecular design–molecular synthesis–bioactivity testing", and representative applications spanning target and lead discovery to clinical validation have emerged. Compared with conventional computer-aided drug design methods that mainly rely on empirical rules, local datasets, and offline scoring, deep learning can learn transferable representations of molecules, targets, reactions, and phenotypes from large-scale multimodal data, and, through the integration of generative models, structure prediction, automated synthesis, and high-throughput testing platforms, enable controllable exploration of chemical space, multi-objective optimization, and closed-loop "design–validation" iteration. In some representative studies, deep learning has shown the potential to improve the enrichment efficiency of candidate molecules, shorten the lead discovery cycle, and reduce the scale of ineffective experimental validation. This article focuses on the key stages of deep learning-enabled innovative small-molecule drug discovery and development and reviews advances in molecular design, synthetic implementation, and bioactivity testing. By examining high-impact studies with wet-lab validation and representative

收稿日期：2026-04-02；**修回日期**：2026-05-28

基金项目：国家重点研发计划项目（2023YFF1204905）

通信作者：杨胜勇（1968-），男，四川成都人，教授，主要从事药物分子设计方法与创新药物研究，E-mail：yangsy@scu.edu.cn

#为共同第一作者

clinical-stage programs, it further analyzes the translational value of deep learning in real-world drug discovery and development. Finally, this article further discusses current challenges, including insufficient data quality and standardization, inadequate constraints on synthesizability, the disconnect between model evaluation and R&D decision-making, and the difficulty of interdisciplinary closed-loop integration, providing a reference for deep learning-driven small-molecule drug innovation and translational research.

【**Keywords**】Deep learning; Drug discovery and development; Molecular design; Molecular synthesis; Bioactivity testing; Clinical translation

0 前言

药物研发正在越来越多地依赖计算模型和实验平台之间的协作，而不再只是依靠低通量的经验试错。小分子药物口服可及性强、组织渗透性好、产业化合成与质量控制体系成熟，是临床治疗的重要药物形态，针对肿瘤、炎症免疫、代谢性疾病及感染性疾病等领域的多款新型小分子药物不断获批上市[1]。但小分子药物研发的效率仍不理想。研究者需要在巨大的化学空间中寻找少数具有开发价值的分子，还要兼顾活性、选择性、药代性质、毒性和可合成性等因素，大量候选分子常在后期阶段因疗效外推不足、系统毒性或药代动力学不达标而被淘汰[2]。传统计算机辅助药物设计（Computer-Aided Drug Design，CADD）已在虚拟筛选、分子对接和分子动力学等方面形成较成熟的方法体系，并长期用于先导发现与构效优化[3-4]。然而，在具体药物研发中，传统CADD方法受限于实验数据质量、来源差异及模型外推能力，仅依赖离线评分或单点预测往往难以支撑实际研发决策，需结合实验验证和数据回流以降低项目风险。以深度学习为代表的人工智能（Artificial Intelligence，AI）技术，近年更深入地进入药物研发领域，并逐渐贯穿“分子设计—分子合成—活性测试”的关键环节（见图1）[5-7]。在分子设计阶段，分子表示学习与生成式模型可整合分子结构、蛋白口袋、化学反应与表型读出等多模态信息，用于化学空间探索和多目标优化[8]；在合成与测试阶段，自动化合成、高通量测试和高内涵表型分析平台则使模型输出更容易进入湿实验验证并形成数据回流。因此，深度学习在药物研发中的作用正在从离线预测扩展到实验可验证的设计和优化过程[9]。值得注意的是，在面向临床转化的实际应用场景中，研究人员的核心关注点在于药物研发项目中可交付的候选分子的交付质量与开发速度，前移关键风险识别，并最终提升临床候选药物的发现效率与成功率。

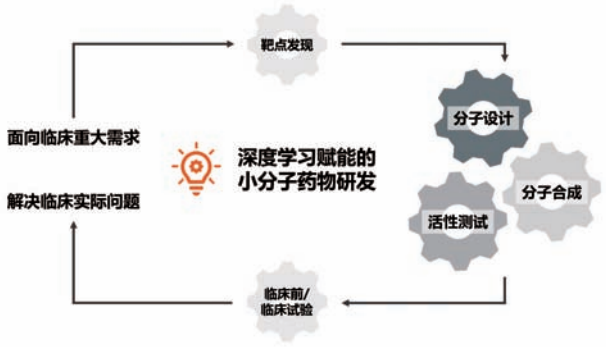


图1 深度学习赋能创新小分子药物研发示意图

Figure 1 Schematic diagram of deep learning−empowered innovative small−molecule drug discovery and development

基于此，本文聚焦近年具有明确湿实验验证的高影响力研究与临床转化案例，围绕深度学习赋能创新小分子药物研发的关键环节，系统综述其在分子设计、合成实现与活性测试中的应用进展，并进一步讨论数据质量与可迁移性、可合成性约束、模型评价、跨学科闭环集成及合规监管等方面的主要挑战与发展方向，为深度学习驱动的小分子药物创新与转化研究提供参考。

1 深度学习在药物研发关键环节中的应用进展

1.1 分子设计

分子设计环节的核心任务是在活性、选择性、药代性质与可合成性等多目标约束下，以尽可能更少的湿实验验证工作量获得具备开发前景的先导化合物。传统CADD在虚拟筛选、分子对接与构象采样等方面已形成成熟体系，但在真实项目中仍常面临化学空间巨大、可成药子空间狭窄、实验验证成本高等约束。近年来，深度学习在该环节的应用，整体呈现从“创新算法实现”走向“实际项目推进”的趋势，通过把口袋约束、关键相互作用与可合成性前置，减少不可合成、不可测试分子，还在超大规模化学空间中用引入分层筛选、检索式表示学习与结构打分协同，以降低计算与实验成本，提高命中率并增强可复现性。

从技术路线看，深度学习赋能的分子设计主要包括结构导向生成、药效团或关键相互作用约束生成、可合成性前置生成，以及面向超大规模化合物库的检索式虚拟筛选与结构精排。前几类方法侧重于直接产生可合成、可测试且满足多目标约束的新分子，后者则强调在巨大化学空间中以较低计算和实验成本富集潜在命中物。在结构导向的生成式设计中，深度学习模型需要在给定靶点口袋条件下生成更可能真实结合的分子，从而提高命中率及后续优化可行性。Jiang等[10]报道了PocketFlow模型，该模型以结合口袋为条件进行生成，在全新靶点上获得湿实验验证的活性化合物，并在HAT1与YTHDC1等靶点上给出由生化实验与晶体结构支撑的验证链条，概念性验证了口袋约束生成可实现从看起来合理到可测且可解释。更贴近药物化学表达的路线是把关键相互作用特征显式化为药效团约束，使生成更可控，也更便于后续解释与迁移。Yu等[11]开发了DiffPhore模型，通过知识引导扩散实现三维“配体—药效团”映射，用约140万个化合物的可购化合物库进行筛选，经指纹过滤后对约9万个分子进行构象生成与排序，最终挑选出15个候选进行验证，其中7个对人源sQC/gQC表现抑制活性（IC_{50}<100 μmol/L），并解析sQC与两种代表性抑制剂的共晶结构以确认结合构象。该团队进一步报道了PhoreGen模型[12]，将药效团作为三维生成目标融入扩散去噪过程，强调在生成阶段就对齐关键作用特征，并报告了与药效团一致性、结合倾向与性质约束相关的系统评估及实验验证示例。此外，在三维生成中同时约束结构可行性与性质可用性，Hu等[13]报道的DiffGui模型通过等变扩散联合建模原子与键，并把结合亲和力与药物样性质作为引导信号，给出从头设计与先导优化的湿实验验证案例。Peng等[14]报道的PocketXMol模型则尝试以原子相互作用统一三维建模与生成，并给出面向具体靶点的实验验证示例，强调可测试与可优化的目标。Yang等[15]报道的EP-MolGen模型进一步把受体静电等更易解释的信息融入生成过程，并在YTHDC2方向实现到细胞活性分子的验证，提示把可解释的“物理约束”融入模型有助于提高真实命中率与可优化性。值得注意的是，可合成性前置往往更容易形成设计到验证的快速闭环。Swanson等[16]报道了SyntheMol模型，可在约300亿规模的可合成组合化学空间中以易合成且结构新颖为目标定向搜索抗菌分子，最终合成并测试58个生成分子并获得6个对鲍曼不动杆菌等细菌具有抑菌活性的命中。Wang等[17]开发的ClickGen模型将点击化学/酰胺化等反应规则写入生成过程并用强化学习引导，在PARP1案例中从生成的10万个分子经分层筛选后确定30个候选分子，并合成其中3个先导化合物，随后在PARP1酶抑制与肿瘤细胞增殖实验中验证其活性。

在虚拟筛选方向，主要难点是如何在超大规模化合物库中兼顾筛选速度与命中率。一类常用的思路是先利用对比学习驱动的分子–口袋联合表征快速检索，缩小候选化合物范围，再结合结构信息精排与校准。Jia等[18]开发了以对比学习为核心的DrugCLIP，在约5亿个可购化合物和约1万个人类蛋白的口袋中进行跨靶点检索、筛选。湿实验结果显示，该方法在去甲肾上腺素转运体与TRIP12两个靶点上分别获得约15%和17.5%的命中率；其中，去甲肾上腺素转运体抑制剂的复合物结构也得到解析，为预测结合模式提供了重要依据。另一类路线是将高精度结构评估用于超大规模虚拟库筛选。Zhou等[19]报道的RosettaVS模型利用主动学习加速结构打分，并在Enamine REAL（约55亿个）与ZINC22（约41亿个）等超大虚拟库中开展筛选。针对KLHDC2，研究人员从高排名分子中经聚类筛选和人工检查后选择29个候选分子合成，最终在竞争结合实验中获得IC_{50}约为3 μmol/L的苗头化合物，整体命中率约14%，并通过晶体结构验证了预测结合构象。针对NaV1.7，研究人员从过滤后的分子中人工检查160个候选，最终合成9个，命中率约44.4%，其中最优化合物对失活态通道阻断IC_{50}约为1.3 μmol/L。扩散生成模型也被用于提高蛋白–配体复合物构象预测的可靠性，从而为虚拟筛选提供更稳定的结构输入。Cao等[20]报道SurfDock模型，该模型基于表面信息增强的扩散框架进行复合物构象建模，在针对ALDH1B1的虚拟筛选中获得7个新分子骨架苗头化合物，表明构象预测质量的提升有望直接转化为可验证的筛选命中分子。

上述研究结果表明，分子设计环节的应用转化导向共识已经趋于明确。生成式模型需将可合成性与可测试性前置为关键约束，输出可直接进入合成与验证的候选分子集合；而超大规模虚拟筛选则更依赖分层筛选、检索式学习与高精度结构评估的协同，在成本可控的前提下提升命中率。分子设计方法学的价值应最终体现为从模型构建到分子合成、从命中确认到湿实验验证的完备逻辑链。当分子设计稳定嵌入闭环研发体系并持续产生高质量、可复用数据资源时，深度学习将有望从个别成功案例转化为可推广、可复制的研发效率提升。相较于传统CADD更多依赖预设化合物库筛选和离线评分排序，深度学习方法的优势在于可同时利用分子、口袋、

反应和性质信息，在生成或筛选阶段提前引入可合成性、结合模式和多目标优化约束。尤其在超大规模化学空间探索中，检索式表征学习、生成式设计和结构精排的协同，有助于在减少无效实验验证规模的同时提高候选分子的富集效率。

1.2 分子合成

分子合成环节的核心目标是将合成从离散的经验决策转化为可计算、可迭代的工艺开发过程。在既定原料与工艺窗口内，尽可能减少试错，通过数据驱动的决策实现可放大、可复现且可交付的合成路线与条件组合。近年来，深度学习在该环节的进展，尤其是借助大模型与实验自动化的协同，已形成两条互补性发展路径。其一，将路线规划、条件推荐与工艺优化纳入数据驱动决策，使传统依赖经验的搜索更接近多变量、可约束的优化问题；其二，将决策模型与机器人合成、在线分析及自动化执行整合，显著缩短“方案提出—实验执行—结果分析—再优化”的迭代周期，从而更容易形成高频闭环。

Slattery等[21]报道的RoboChem平台展示了具有代表性的闭环工艺优化方案，该平台以机器学习驱动的闭环策略在流动光催化体系中实现自动自优化，并进一步完成反应强化与放大，体现了从条件搜索到可放大的连续交付能力。与之相似，Ha等[22]报道的Synbot平台则面向间歇式反应器，强调其在通用有机合成中的适用性。该系统在给定目标分子后进行合成规划，并结合实验反馈进行迭代修正，最终成功为3个有机分子任务自动获得可行的合成配方，并通过转化率等实验结果验证其有效性，说明“规划—执行—反馈”的闭环能够在常规实验室环境中实现。在人机协同与自动化执行方向，基于大模型的自主实验代理开始进入合成与反应优化场景。Boiko等[23]提出的Coscientist模型以GPT-4为核心，能够在检索与推理基础上自主完成实验方案设计、操作流程编排并调用自动化平台执行，在钯催化交叉偶联等任务中实现反应优化并给出可复核的实验结果，体现了从文献知识到可执行实验流程的端到端贯通。面向反应开发全过程的自动化框架也开始出现。Ruan等[24]构建了基于大语言模型的端到端反应开发框架LLM-RDF，将信息检索、方案生成和自动化实验执行整合在同一流程中，用于具体反应体系的开发与验证。该工作的特点在于，模型生成的方案需要被转化为实验平台可以执行的步骤，并通过实验结果形成反馈。在自主化实验室方向，移动机器人与模块化仪器的组合提供了另一种实现方式。Dai等[25]提出的移动机器人平台可以在不改造现有实验室布局的情况下，协同操作合成装置、液相色谱–质谱联用与台式核磁共振，并根据算法结果自动复测和推进初筛命中。该系统已在结构多样化合成、超分子主客体和光化学等场景中展示了自治合成与表征能力，表明“合成—分析—决策”流程可在通用实验室环境中实现落地。

分子合成环节不能只看模型能否预测路线或条件，还要关注预测结果能否被实验平台执行。路线规划和条件优化需要与自动化设备连接，并依靠每轮实验结果持续优化修正。对于反应开发而言，在线分析、重复验证和放大一致性等证据，也应作为评价深度学习辅助合成是否可靠的重要依据。只有当模型、实验执行和数据回流系统紧密结合时，其价值才可能转化为稳定的工艺经验和研发效率提升。与传统合成路线和条件优化主要依赖人工经验及低通量试错相比，深度学习与自动化平台结合后，可将路线规划、条件推荐、实验执行和结果反馈整合为连续迭代过程，从而缩短反应优化周期并提高工艺开发的可复现性。其核心价值并不只是给出单次预测结果，而是将合成决策转化为可记录、可回流和可持续优化的数据驱动流程。

1.3 活性测试

活性测试的关键是在成本可控的前提下，尽早判断候选分子是否值得继续推进，以及实验读出能否反过来支持下一轮设计。随着高内涵成像、转录组、单细胞组学和类器官等体系的发展，测试结果已不再局限于单一靶点活性，而是扩展到细胞表型和扰动响应等多维信息[26]。在这一背景下，深度学习主要用于整理和比较这些高维读出，从中提取可用于候选分子富集、机制线索判断和复测设计的表型特征。

在表型驱动筛选中，高内涵细胞成像与转录组/基因表达指纹L1000为模型提供了可标准化的数据底座。Moshkov等[27]比较了结构、细胞成像与L1000特征在多类测定中的预测能力，证明表型表征可有效支持活性预测与候选富集，为先表型预筛–后定向验证的测试组织方式提供方法学依据。Haslum等[28]进一步基于大规模细胞成像训练模型测定前富集与集合重排，并通过后续实验验证其可提升命中率与骨架多样性，提示高内涵表型可作为跨项目复用的数据资源。与二维细胞体系互补，类器官/3D培养更接近组织微环境，但长期受限于3D成像与定量分析瓶颈。基于此，Beghin等[29]将高密度类器官培养与深度学习驱动的快速活体3D成像结合，提升类器官筛选的获取与量化能力。Mukashyaka等[30]提出Cellos流程，实现约10万类器官、235万细胞规模的高

通量分割与动力学解析，使3D筛选更接近常规化部署。有研究[31]提出类器官数字化表型与3D细胞表型观测/分析平台，将3D类器官表型结构化为可高通量比较的数据读出，进一步降低工程门槛。进一步地，单细胞扰动组学正在把测试从终点读数推进到机制层面的可学习表征。PerturbNet[32]、Xpert[33]等生成式框架尝试在给定小分子结构、剂量与细胞类型条件下预测单细胞转录响应分布，为复测设计与机制验证提供更系统的候选优先级信息，表明扰动建模正成为连接表型测试与机制解释的重要方向。

总体来看，活性测试环节的关键趋势不只是提升离线预测精度，而是升级测试读出的数据结构：从单点读出走向多模态、可检索的表型表征，从二维体系扩展到可规模化量化的3D类器官，并在单细胞扰动层面加强表型与机制的连接；当这些读出与自动化实验与数据管理体系耦合后，深度学习更可能在“候选排序—复测设计—机制验证—数据回流”的闭环中持续释放工程化增益。相较于传统活性测试更依赖单一终点读数和逐轮人工复测，深度学习能够从高内涵成像、转录组、类器官和单细胞扰动等高维读出中提取可比较的表型特征，用于候选分子排序、复测设计和机制线索挖掘。这种从单点活性判断向多维表型解释的转变，有助于在早期阶段更系统地识别有效候选物和潜在风险。

2 进入临床试验的代表性案例

目前已有深度学习驱动的小分子药物研发项目推进至临床试验阶段，表明该领域在真实药物研发场景下具备可落地的研究价值与转化潜力（见表1）。相较于仅停留在体外活性或计算指标层面的研究，推进至临床意味着候选分子已在成药性优化、可制造性与临床方案等多重约束下完成系统性风险评估与证据积累。需要同时指出，临床推进与结果并非由算法单独决定，而是靶点生物学依据、药物化学策略、工艺与制剂开发、受试人群与终点选择，以及生物标志物与分层体系等共同作用的综合产物。本文选取公开信息较充分的代表性项目，聚焦其中可追溯的方法学贡献与关键验证依据，为从全流程视角评价人工智能在小分子药物研发中的作用提供参照。

TNIK抑制剂Rentosertib（INS018_055，ISM001-055），该项目由英矽智能公司及其合作团队推进，其研发路径较完整地展示了深度学习平台在实际药物研发中如何贯穿靶点确定、先导生成与临床验证的衔接过程。该分子面向特发性肺纤维化这一进展性致死性疾病领域的未满足需求，研究团队首先依托其一体化人工智能平台Pharma.AI，将靶点发现模块PandaOmics[34]用于多组学与疾病网络背景下对候选靶点优先级进行判定，并结合生成式化学模块Chemistry42[35]进行先导结构探索与多参数优化，最终确立具备口服给药潜力的TNIK抑制剂INS018_055；临床前阶段，该分子在多种纤维化相关体内外模型中进行了药效学与成药性系统性评估，形成可推进的开发依据[36]。从研发流程看，该案例中深度学习平台的作用并非局限于单一性质预测，而是贯穿靶点优先级判定、候选分子生成、结构与性质优化以及临床前证据整合等多个环节。该流程有助于缩短早期发现与优化周期，并为候选分子进入临床验证提供了较为完整的证据链。在此基础上，研究团队进一步在特发性肺纤维化患者中开展多中心、

表1 进入临床试验的代表性案例

Table 1 Representative cases that have entered clinical trials

名称	主要研发机构	靶点	适应症	临床阶段	深度学习相关核心技术
MDR-001[a]	德睿智药公司	GLP-1	肥胖/糖尿病	Ⅲ	分子设计与优化
Rentosertib[34–37]	英矽智能公司	TNIK	特发性肺纤维化	Ⅱa	靶点发现、分子设计与优化
EXS-21546[40]	Exscientia公司	A2A	肿瘤免疫	Ⅰ/Ⅱ	分子设计
ORIC-1940[38–39]	四川大学	RIPK1	噬血细胞性组织淋巴细胞增多症	Ⅰ	分子设计
RTX-117[41]	晶泰科技公司	eIF2B	腓骨肌萎缩症	Ⅰ	分子设计与优化
MEN2501[b]	英矽智能公司	KIF18A	染色体不稳定性癌症	Ⅰ	靶点发现、分子设计
ISM8969[c]	英矽智能/复星医药公司	NLRP3	帕金森病	Ⅰ	分子设计与优化

[a] 来源自官网（https://www.mindrank.ai/zh-CN），临床试验登记号：NCT07274137；

[b] 来源自官网（https://insilico.com/news/g3l291v091-insilico-medicine-receives-usd-5-million），临床试验登记号：NCT07226427；

[c] 来源自官网（https://insilico.com/news/r6iax95rk1-insilico-medicine-and-hygtia-therapeutic），临床试验登记号：NCT07581431。

双盲、随机、安慰剂对照的Ⅱa期临床试验，主要以安全性与耐受性为评价框架，并对肺功能等指标进行探索性评估[37]。

已有多个深度学习赋能的小分子药物研发项目进入临床研究（见表1）。例如，德睿智药的MDR-001（GLP-1受体激动剂）已进入临床Ⅲ期，主要面向肥胖/糖尿病等代谢性疾病。四川大学团队报道的ORIC-1940（RIPK1抑制剂）已进入临床Ⅰ期，用于噬血细胞性淋巴组织细胞增生症[38-39]。Exscientia的EXS-21546（A2A受体拮抗剂）进入Ⅰ/Ⅱ期临床，主要面向免疫肿瘤方向[40]。晶泰科技的RTX-117（eIF2B抑制剂）正在针对Charcot-Marie-Tooth病开展Ⅰ期临床试验[41]。英矽智能的MEN2501（KIF18A抑制剂）与ISM8969（NLRP3抑制剂）也已进入临床阶段。总体而言，深度学习已开始参与不同疾病方向的小分子临床候选物发现过程，尽管多数项目仍处于早期临床阶段，但逐渐显示出从深度学习驱动设计到临床应用的可行性。

从现有临床阶段项目看，深度学习驱动的小分子研发已经不再停留于方法学验证，而是开始进入纤维化、代谢疾病、肿瘤免疫、炎症和罕见病等实际疾病方向。这些案例表明，深度学习目前主要在靶点优先级判断、候选分子生成、多参数优化和早期风险识别中发挥作用。需要注意的是，多数项目仍处于Ⅰ期或Ⅱ期临床阶段，最终疗效和长期安全性还需要更多临床数据支持。因此，这些案例的意义主要在于说明深度学习可以为早期发现和优化过程提供更多决策信息，但药物能否真正成立，仍取决于实验、临床前和临床证据的连续积累。

3 挑战与展望

深度学习已能够在多类靶点与疾病领域实现小分子药物的设计或筛选，并获得湿实验验证，进而推动部分候选分子进入临床验证阶段。但从少数亮点案例走向可复制、可规模化的研发体系，仍存在若干关键挑战。第一，数据质量与标准化不足仍是限制模型泛化能力的重要因素。公开数据常伴随选择偏倚，不同实验体系、检测条件和数据标注标准差异较大，且阴性结果与失败样本长期缺失，导致模型容易偏向学习成功案例，而难以在新靶点、新化学空间或新实验体系中保持稳定表现。未来需要进一步统一数据采集与标注标准，完善活性、药代、毒性、可合成性等多维数据记录，并重视阴性数据和失败实验结果的系统收集。第二，生成分子的可合成性约束仍需前置。不少生成模型能够提出结构新颖的分子，但在实际化学合成中可能面临路线不可行、原料不可得、合成成本过高或杂质谱难控等问题[42]。因此，可合成性不应仅作为后期筛除标准，而应在分子生成和优化阶段即作为硬约束纳入模型，包括反应规则约束、可购砌块限制、路线评分和自动化合成反馈等。第三，模型评价与真实研发决策仍存在脱节。现有评价指标多关注模型在标准数据集上的拟合能力或生成分子的统计分布，而真实研发更关心候选分子是否能够合成、是否具有可验证活性，以及是否改善关键成药性属性，以及是否能够降低后续实验风险[43]。因此，未来评价体系需要从单纯的算法性能指标转向面向研发产出的综合指标，如命中富集率、可合成候选比例、实验验证成功率、多参数优化效果和决策增益。第四，跨学科闭环集成难度较大。深度学习模型要真正嵌入药物研发流程，需要与结构生物学、合成化学、自动化实验、高通量测试、数据管理和临床转化团队协同运行。单一算法提升往往难以直接转化为组织层面的效率提升，未来应进一步建设标准化数据流、自动化实验接口和可追溯的模型–实验反馈体系，使计算预测、实验验证和研发决策形成连续闭环。总体而言，这些瓶颈意味着深度学习要在创新小分子研发中持续产生价值，需要与实验流程、合成可行性约束及评价标准的同步工程化，而不能仅仅依靠少量方法或项目的成功经验。

未来，深度学习在药物研发中的应用将以系统工程方式推进。基础模型和多模态表征有助于跨任务迁移，但仍需要与结构生物学、自动化实验、表型测试和临床前评价体系结合。例如，AlphaFold3可以将复合物层面的预测扩展到蛋白质、核酸和小分子等多类体系，为后续设计提供起点[44]。大语言模型驱动的实验代理已经能够把知识检索、方案生成和自动化执行串联为可实操流程，Coscientist平台也展示了在化学实验任务中可复核的落地路径[23]。在虚拟细胞方向，生成式扰动建模开始尝试在给定化合物和实验条件下预测单细胞响应分布，为复测设计和机制验证提供优先级线索[32]。从工程化和临床转化的角度看，深度学习驱动药物研发平台的实际价值不仅取决于单个模型的预测精度，还取决于其能否稳定生成、验证和优化候选分子，并在临床前阶段帮助更早识别安全性、药代性质、靶点生物学和患者分层等关键风险。只有当结构预测、分子生成、合成执行、表型与组学读出、自动化闭环以及转化评价体系在统一的数据标准和决策框架下协同运行时，深度学习对创新小分子药物研发的贡献才有望转化为早期发现加速、整体研发效率提升和可复用知识沉淀。

参考文献

[1] WU K, KWON S H, ZHOU X, et al. Overcoming challenges in small-molecule drug bioavailability: A review of key factors and approaches[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(23): 13121.

[2] MINIKEL E V, PAINTER J L, DONG C C, et al. Refining the impact of genetic evidence on clinical success[J]. Nature, 2024, 629(8012): 624-629.

[3] SINDT F, BRET G, ROGNAN D. On the difficulty to rescore hits from ultralarge docking screens[J]. J Chem Inf Model, 2025, 65(11): 5553-5566.

[4] SABE V T, NTOMBELA T, JHAMBA L A, et al. Current trends in computer aided drug design and a highlight of drugs discovered via computational techniques: A review [J]. Eur J Med Chem, 2021, 224: 113705.

[5] ZHANG K, YANG X, WANG Y, et al. Artificial intelligence in drug development[J]. Nat Med, 2025, 31(1): 45-59.

[6] DURANT G, BOYLES F, BIRCHALL K, et al. The future of machine learning for small-molecule drug discovery will be driven by data[J]. Nat Comput Sci, 2024, 4(10): 735-743.

[7] YANG X, WANG Y, BYRNE R, et al. Concepts of artificial intelligence for computer-assisted drug discovery[J]. Chem Rev, 2019, 119(18): 10520-10594.

[8] LI M, SONG K, HE J, et al. Electron-density-informed effective and reliable de novo molecular design and optimization with ED2Mol[J]. Nat Mach Intell, 2025, 7(8): 1355-1368.

[9] XU Y, CUI H, PANG K, et al. LUMI-lab: A foundation model-driven autonomous platform enabling discovery of ionizable lipid designs for mRNA delivery[J]. Cell, 2026, 189(6): 1620-1635.e25.

[10] JIANG Y, ZHANG G, YOU J, et al. PocketFlow is a data-and-knowledge-driven structure-based molecular generative model[J]. Nat Mach Intell, 2024, 6(3): 326-337.

[11] YU J L, ZHOU C, NING X L, et al. Knowledge-guided diffusion model for 3D ligand-pharmacophore mapping[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 2269.

[12] PENG J, YU J L, YANG Z B, et al. Pharmacophore-oriented 3D molecular generation toward efficient feature-customized drug discovery[J]. Nat Comput Sci, 2025, 5 (10): 898-914.

[13] HU Q, SUN C, HE H, et al. Target-aware 3D molecular generation based on guided equivariant diffusion[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 7928.

[14] PENG X, GUO R, GUO F, et al. Unified modeling of 3D molecular generation via atomic interactions with PocketX-Mol[J]. Cell, 2026, 189(7): 1904-1922.e28.

[15] YANG Z, SUN W, HUANG Q, et al. Deep learning-assisted discovery of a potent and cell-active inhibitor of RNA N6-methyladenosine recognition protein YTHDC2[J]. Nat Commun, 2026, 17(1): 46.

[16] SWANSON K, LIU G, CATACUTAN D B, et al. Generative AI for designing and validating easily synthesizable and structurally novel antibiotics[J]. Nat Mach Intell, 2024, 6(3): 338-353.

[17] WANG M, LI S, WANG J, et al. ClickGen: Directed exploration of synthesizable chemical space via modular reactions and reinforcement learning[J]. Nat Commun, 2024, 15 (1): 10127.

[18] JIA Y, GAO B, TAN J, et al. Deep contrastive learning enables genome-wide virtual screening[J]. Science, 2026, 391 (6781): eads9530.

[19] ZHOU G, RUSNAC D V, PARK H, et al. An artificial intelligence accelerated virtual screening platform for drug discovery[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7761.

[20] CAO D, CHEN M, ZHANG R, et al. SurfDock is a surface-informed diffusion generative model for reliable and accurate protein – ligand complex prediction[J]. Nat Methods, 2025, 22(2): 310-322.

[21] SLATTERY A, WEN Z, TENBLAD P, et al. Automated self-optimization, intensification, and scale-up of photocatalysis in flow[J]. Science, 2024, 383(6681): eadj1817.

[22] HA T, LEE D, KWON Y, et al. AI-driven robotic chemist for autonomous synthesis of organic molecules[J]. Sci Adv, 2023, 9(44): eadj0461.

[23] BOIKO D A, MACKNIGHT R, KLINE B, et al. Autonomous chemical research with large language models[J]. Nature, 2023, 624(7992): 570-578.

[24] RUAN Y, LU C, XU N, et al. An automatic end-to-end chemical synthesis development platform powered by large language models[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 10160.

[25] DAI T, VIJAYAKRISHNAN S, SZCZYPIŃSKI F T, et al. Autonomous mobile robots for exploratory synthetic chemistry[J]. Nature, 2024, 635(8040): 890-897.

[26] GULATI G S, D'SILVA J P, LIU Y, et al. Profiling cell identity and tissue architecture with single-cell and spatial transcriptomics[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2025, 26(1): 11-31.

[27] MOSHKOV N, BECKER T, YANG K, et al. Predicting compound activity from phenotypic profiles and chemical structures[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 1967.

[28] FREDIN HASLUM J, LARDEAU C H, KARLSSON J, et al. Cell Painting-based bioactivity prediction boosts high-throughput screening hit-rates and compound diversity[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 3470.

[29] BEGHIN A, GRENCI G, SAHNI G, et al. Automated high-speed 3D imaging of organoid cultures with multi-scale phenotypic quantification[J]. Nat Methods, 2022, 19(7): 881-892.

[30] MUKASHYAKA P, KUMAR P, MELLERT D J, et al. High-throughput deconvolution of 3D organoid dynamics at cellular resolution for cancer pharmacology with Cellos [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 8406.

[31] ONG H T, KARATAS E, POQUILLON T, et al. Digitalized organoids: Integrated pipeline for high-speed 3D analysis of organoid structures using multilevel segmentation and

（下转第15页）

Biol, 2022, 9: 781327.
[22] 郭乃绮, 储莉婷, 姚宇凯, 等. 基于虚拟现实技术的康复训练对学龄前期孤独症谱系障碍儿童的疗效研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2025, 33(11): 1201-1206.
[23] HOURS C, RECASENS C, BALEYTE J M. ASD and ADHD comorbidity: What are we talking about?[J]. Front Psychiatry, 2022, 13(13): 837424.
[24] AMARAL C, MOUGA S, SIMÕES M, et al. A feasibility clinical trial to improve social attention in Autistic Spectrum Disorder (ASD) using a brain computer interface[J]. Front Neurosci-Switz, 2018, 12: 477.
[25] AMARAL C P, SIMÕES M A, MOUGA S, et al. A novel brain computer interface for classification of social joint attention in autism and comparison of 3 experimental setups: A feasibility study[J]. J Neurosci Meth, 2017, 290: 105-115.
[26] ALEXOPOULOU A, PERGANTIS P, KOUTSOJANNIS C, et al. Non-invasive BCI-VR applied protocols as intervention paradigms on school-aged subjects with ASD: A systematic review[J]. Sensors, 2025, 25(5): 1342.
[27] BERTACCHINI F, DEMARCO F, SCURO C, et al. A social robot connected with ChatGPT to improve cognitive functioning in ASD subjects[J]. Front Psychol, 2023, 14: 1232177.
[28] SUN C, MCEWAN A, BOULTON K A, et al. Artificial intelligence for tracking social behaviours and supporting an autism spectrum disorder diagnosis: Systematic review and meta-analysis[J]. eBioMedicine, 2025, 120: 105931.
[29] ZHANG T, ZHOU X, LI X, et al. Noninvasive brain–computer interfaces for children with neurodevelopmental disorders: Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder[J]. Displays, 2025, 86: 102886.
[30] WESTWOOD S J, AGGENSTEINER P M, KAISER A, et al. Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA psychiat, 2025, 82(2): 118-129.
[31] YANG D, SVOBODA A M, GEORGE T G, et al. Mapping neural correlates of biological motion perception in autistic children using high-density diffuse optical tomography[J]. Mol Autism, 2024, 15(1): 35.
[32] TAN J, ZHAN Y, TANG Y, et al. EEG decoding for effects of visual joint attention training on ASD patients with interpretable and lightweight convolutional neural network[J]. Cogn Neurodynamics, 2024, 18(3): 947-960.
[33] AKCAKAYA M, PETERS B, MOGHADAMFALAHI M, et al. Noninvasive brain-computer interfaces for augmentative and alternative communication[J]. IEEE Rev Biomed Eng, 2014, 7: 31-49.

（上接第7页）

cellular topology[J]. Nat Methods, 2025, 22(6): 1343-1354.
[32] YU H, QIAN W, SONG Y, et al. PerturbNet predicts single-cell responses to unseen chemical and genetic perturbations [J]. Mol Syst Biol, 2025, 21(8): 960-982.
[33] GUO Y, ZHANG H, HU H, et al. Modelling drug-induced cellular perturbation responses with a biologically informed dual-branch transformer[J]. Nat Mach Intell, 2026, 8(1): 96-112.
[34] KAMYA P, OZEROV I V, PUN F W, et al. PandaOmics: An AI-driven platform for therapeutic target and biomarker discovery[J]. J Chem Inf Model, 2024, 64(10): 3961-3969.
[35] IVANENKOV Y A, POLYKOVSKIY D, BEZRUKOV D, et al. Chemistry42: An AI-driven platform for molecular design and optimization[J]. J Chem Inf Model, 2023, 63(3): 695-701.
[36] REN F, ALIPER A, CHEN J, et al. A small-molecule TNIK inhibitor targets fibrosis in preclinical and clinical models [J]. Nat Biotechnol, 2025, 43(1): 63-75.
[37] 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.
[38] LI Y, ZHANG L, WANG Y, et al. Generative deep learning enables the discovery of a potent and selective RIPK1 inhibitor[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6891.
[39] ZHANG L, LI Y, TIAN C, et al. From hit to lead: Structure-based optimization of novel selective inhibitors of receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) for the treatment of inflammatory diseases[J]. J Med Chem, 2024, 67(1): 754-773.
[40] VLADIMER G, ALT I, SEHLKE R, et al. 23P Enriching for response: Patient selection criteria for A2AR inhibition by EXS-21546 through ex vivo modelling in primary patient material[J]. Immunooncol Technol, 2022, 16(s1): 100128.
[41] NARAYAN S, MCMAHON M, LIANOGLOU S, et al. Development of integrated stress response inhibitor RTX-117 as a treatment for neurodegenerative diseases (P9-11.028) [J]. Neurology, 2025, 104(7_Supplement_1): 4822.
[42] ÖZÇELIK R, GRISONI F. How evaluation choices distort the outcome of generative drug discovery[J]. J Cheminf, 2025, 17(1): 169.
[43] YIN Y, FU A, WANG L. Gaps between medical biology and AI drug discovery[J]. Drug Discov Today, 2025, 30 (12): 104512.
[44] ABRAMSON J, ADLER J, DUNGER J, et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3[J]. Nature, 2024, 630(8016): 493-500.