

# 药物筛选新技术及其应用进展

刘 翠<sup>1,3</sup>, 杨书程<sup>2</sup>, 李 民<sup>1</sup>, 刘培庆<sup>1\*</sup>, 陈缙光<sup>3\*</sup>, 张仁伟<sup>1</sup>

(1. 中山大学 药学院 新药成药性评估与评价国家地方工程实验室, 广东 广州 510006; 2. 太原市妇幼保健院 药剂科, 山西 太原 030012; 3. 中山大学 药学院 医药仪器研究所, 广东 广州 510006)

**摘要:** 药物筛选是应用适当的筛选方法和筛选技术从海量化合物中筛选出具有药理活性的化合物的方法, 是提高研发效率、缩短周期、减少成本、降低风险、使新药研发能够持续进行的关键。药物筛选新技术的开发已成为医药科学研究的重要内容。该文就近年来发展的药物筛选新技术及其应用进行了简要综述。

**关键词:** 药物筛选; 高通量筛选; 高内涵筛选; 表面等离子体共振技术; 微流控芯片

中图分类号: O657.1; TQ460.72 文献标识码: A 文章编号: 1004-4957(2015)11-1324-07

## Drug Screening New Technologies and Their Applications

LIU Cui<sup>1,3</sup>, YANG Shu-cheng<sup>2</sup>, LI Min<sup>1</sup>, LIU Pei-qing<sup>1\*</sup>, CHEN Zuan-guang<sup>3\*</sup>, ZHANG Ren-wei<sup>1</sup>

(1. New Drugs into Medicinal Assessment and Evaluation of National Engineering Laboratory, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 2. Pharmacy Department, Maternal and Child Health Hospital of Taiyuan, Taiyuan 030012, China; 3. Medical Instrument Research Institute, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China)

**Abstract:** Drug screening is to apply the appropriate screening methods and screening technologies to extract the pharmacological active compounds from vast amounts of compounds. Drug screening is the key to improve the drug research efficiency, accelerate research cycle, cut down research cost and reduce investment risk, which makes the new drug research and development can be sustained. Drug screening new technologies have also become the important content of pharmaceutical research. More and more drug screening technologies have been developed, such as high throughput screening technology, high content screening technology, surface plasmon resonance technology and microfluidic chip technology, etc. These new drug screening technologies and their application are reviewed in this article.

**Key words:** drug screening; high throughput screening; high content screening; surface plasmon resonance (SPR); microfluidic chip

医药产业是事关国家未来经济社会发展的重要战略性新兴产业, 是世界公认的最具发展前景的国际化高技术产业之一。新药研发带来的技术创新和新品种上市是推动医药产业发展的源动力。随着现代科技的发展, 计算机模拟设计、化学合成、生物提取、天然产物提取等领域的技术突飞猛进, 使得目标化合物的获取更加快速高效, 并在此基础上建立了以来源、结构、作用等不同特点进行分类的各种化合物库, 化合物库的样品数量从几百到上百万不等<sup>[1-2]</sup>。如美国 ChemDiv 公司拥有全球最大的小分子化合物库, 除了目前库存的 125 万种化合物以外, 每年以 15 万种新化合物的速度递增。我国的化合物样品库储量在 2015 年将超过 100 万个, 具有结构多样化、存储专业化、管理集中化、信息系统化和质控标准化等特点。如何从海量的化合物中筛选出有药理活性的化合物或先导化合物, 是目前医药行业的研究热点之一, 也是各科研院所、医药公司倾力投资发展的一个重要方向<sup>[3-4]</sup>。

药物筛选是指对可能作为药物使用的各种物质, 包括化学合成的化合物、蛋白多肽、天然产物、海洋产物等, 应用适当的筛选方法和筛选技术, 检测其可能存在的药理活性, 为开发新药提供实验依据的方法, 是连接药物从实验室研究到临床应用的重要纽带, 也是提高研发效率、缩短周期、减少成

收稿日期: 2015-04-06; 修回日期: 2015-05-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(21375152)

\* 通讯作者: 刘培庆, 博士, 教授, 研究方向: 药理毒理、药物筛选, Tel: 020-39943026, E-mail: liupq@mail.sysu.edu.cn

陈缙光, 博士, 教授, 研究方向: 微流控芯片、药物分析, Tel: 020-39943071, E-mail: chenzg@mail.sysu.edu.cn

本、降低风险、使新药研发能够持续进行的关键<sup>[5]</sup>。药物筛选的历史悠久,所采用的技术、方法也在不断进步,新技术的应用,促进了药物筛选的发展和进步。应用新的药物筛选技术也成为医药科学研究的重要内容<sup>[6]</sup>。本文就近年来新发展的药物筛选技术并结合现有的药物筛选技术及其应用进行了简要综述,主要包括高通量筛选技术、高内涵筛选技术、表面等离子体共振技术及微流控芯片药物筛选技术。

## 1 高通量筛选技术

### 1.1 高通量筛选技术的发展

高通量筛选(High throughput screening, HTS)技术,首先需要配备快速处理样品的全自动工作站,灵敏快速的检测仪器和强大的计算机控制系统等硬件设备,以分子水平或细胞水平的实验方法为基础,以微孔板作为实验工具载体,通过程序控制,同一时间对数以千万的样品进行检测,并以相应的数据库系统支持整体运转的技术体系<sup>[7]</sup>。HTS技术大多是以光学检测为基础而建立的分子水平或细胞水平的分析检测方法,包括光吸收检测、荧光检测、化学发光检测等。由于HTS在创新先导物的发现过程中具有快速、高效、微量等特点,虽然其出现只有几十年时间,却已在全世界新药研究机构、大型医药公司的创新药物发现过程中广泛应用。HTS模型以分子水平居多,筛选的靶点包括离子通道、酶和受体等。HTS通常以单一的筛选模型对大量样品的活性进行评价,从中发现针对某一靶点具有活性的样品<sup>[8]</sup>。靶标库和化合物库的建立,不仅为创新药物的发现提供了机遇,也对HTS效率提出了新的要求,使HTS朝着日筛选规模越来越大,速度越来越快的方向发展。目前已形成了可日筛选10万样次的超高通量筛选技术(Ultra high throughput screening, uHTS)<sup>[9-10]</sup>。

### 1.2 高通量筛选技术的应用

潘丽等<sup>[11]</sup>建立了稳定可靠的以转导与转录激活子(STAT3)为靶标的抗肿瘤HTS模型,应用该模型对8248个潜在的抗癌药物进行筛选,抑制率在80%以上的有5种,在500 μmol/L药物浓度下,化合物MDC6的抑制率最高为92%,为后续MDC6的抗癌研究提供了可靠的前期数据。罗睿等<sup>[12]</sup>建立以蛋白激酶A为靶点的抗结核药物HTS模型,利用该模型对4000个微生物发酵液粗提物样品进行筛选,最终得到21个抑制蛋白激酶A活性的阳性样品,阳性率为0.53%;以耻垢分枝杆菌和海分枝杆菌为检定菌,平板纸片法检测阳性样品的抗分枝杆菌活性,然后对HTS筛选的阳性样品的细胞毒性和酶活抑制特异性进行评价,最终得到8个阳性样品,其中有4个阳性样品的酶活抑制特异性、抗菌活性均较好,且细胞毒性较低,证明该筛选模型得到的阳性药品值得进一步研究。随着耐药菌株的出现,抗生素的研发变得更加紧迫。应用HTS技术,能快速从人工合成化合物库或天然产物化合物中筛选出具有潜在抗菌活性的物质。Duetz等<sup>[13]</sup>提供的高通量发酵技术能在96孔板中进行菌种发酵,发酵过程能与自动化的提取和扫描平台整合。该方法能够在较短时间内研究多达20种不同的培养基质对微生物次级代谢产物的影响。平板霉素正是采用这种新筛选方法得到的产物<sup>[14]</sup>。流感病毒的PA<sub>N</sub>蛋白高度保守,且具有核酸内切酶活性,是抗流感药物研发的潜在靶点。张国防等<sup>[15]</sup>采用HTS体系,从372种化合物中筛选出3种对流感病毒H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>的PA<sub>N</sub>蛋白抑制作用较好的化合物。将这3种化合物分别与PA<sub>N</sub>蛋白进行分子对接模拟,结果显示它们均可与PA<sub>N</sub>蛋白活性位点的二价金属离子和氨基酸残基相互作用,从而为抗流感病毒药物的发现提供了先导化合物。Canavaci等<sup>[16]</sup>建立了用化学发光方法检测β-半乳糖苷酶的HTS模型,以384孔板为载体,筛选了NIH化合物库中的303224种化合物,得到4394种能对抗美洲锥虫病的阳性样品,随后的毒性检测显示,其中有3005种化合物的IC<sub>50</sub> < 10 μmol/L。本课题组将由Tecan公司的全自动工作站及其连续波长多功能酶标仪组成的高通量筛选系统用于自主合成的化合物,包括β<sub>2</sub>受体激动剂、PDE4抑制剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂以及自由基清除剂的大量筛选,得到了具有潜在药理活性的先导化合物<sup>[17-19]</sup>。

## 2 高内涵筛选技术

### 2.1 高内涵筛选技术的发展

细胞生物学研究已成为生命科学研究领域中最为重要的部分,尤其是步入到后基因组时代,科学

家不再简单割裂地研究单个基因或单个蛋白的功能,而是开始从一个功能整体的角度考虑问题。HTS 技术单指标的筛选方法,已经不能满足药物发现的需要,而且也不利于对化合物活性的综合评价。因此,以多指标多靶点为主要特点的高内涵药物筛选(High content screening, HCS) 技术应运而生<sup>[20-21]</sup>。HCS 的仪器一般由白色连续光源、多通道滤光片(适于常用的荧光染料)、显微镜模块和高速高分辨率的 CCD 照相机进行图像获取,同时还可以配备细胞培养和自动加样模块进行长时间全自动的实验分析。基于激光的硬件聚焦系统使得自动对焦在 200 ms 以内,再结合软件聚焦,完善了对拍摄对象的快速定位和图像获取。除了图像获取部分外,图像采集、图像分析和数据储存也是高内涵药物筛选设备的主要组成部分。

20 世纪 70 年代 Talyor 等<sup>[22]</sup>最早提出高内涵概念,此后该课题组一直致力于开发定量研究细胞的新工具,1996 年, Talyor 成立了 Cellomics 公司,并于 1999 年研发生产了世界第一台商用 HCS 仪器。进入 21 世纪,单克隆抗体技术、细胞的制备方法、荧光染料的开发、仪器设备的改进以及计算机的发展,使得 HCS 技术作为一门生物检测技术已经日臻完善,应用领域日趋广泛<sup>[23]</sup>。

相对于 HTS 结果单一, HCS 是筛选结果多样化的一种筛选技术手段。HCS 模型主要建立在细胞水平,通过观察样品对固定或动态细胞的形态、生长、分化、迁移、凋亡、代谢及信号转导等多个功能的作用,涉及的靶点包括细胞的膜受体、胞内成分、细胞器等,从多个角度分析样品的作用,最终确定样品的活性和可能的毒性。HCS 技术克服了以往细胞研究领域的“串行”研究方法(即细胞周期→细胞毒理→信号转导→代谢调控等)效率低、速度慢的弱点,在同一实验中,可完成各种对于细胞生理现象本质的研究。这不仅大大提高了研究效率,降低了研究成本,避免了大量的重复劳动,同时获得了比之前成倍,甚至成百倍的海量数据,为各项研究提供了第一手实践材料。图 1 直观比较了 HTS 和 HCS 的共同点和差异性<sup>[24]</sup>。从实验载体上看, HCS 与 HTS 无显著区别,均是在微孔板(Microplate)上进行,两者的样品消耗量一致,实验操作同样简单可行、自动化。从实验结果看, HTS 实验结果单一,通常只获得每个样品孔的最终读数。而 HCS 的实验结果多样化,既有样品孔的最终读数,还有细胞计数、细胞形态学分析、细胞空间结构分析、细胞成像等多种实验结果。

## 2.2 高内涵筛选技术的应用

Baniecki 等<sup>[25]</sup>将 HCS 用于寻找抗疟新药,认为使用基于图像的 DAPI 恶性疟原虫生长实验,可以检测到单个疟原虫;而使用 DAPI 恶性疟原虫生长实验和 [3H] 标记的次黄嘌呤实验,96 孔板上得到的读数结果显示,具有活力的疟原虫比例为 0.25%。两种实验手段的结果比较表明, HCS 的灵敏度及可靠性显著提高。Xu 等<sup>[26]</sup>针对一系列与肝毒性直接相关的细胞表面形态变化,建立了一个 HCS 检测方案。在检测 300 多种药物和化合物(其中包括许多可以导致人类罕见的肝毒性药物)时,使用该检测方案,检出率达 50%~60%,假阳性率非常低,仅为 0~5%。Moffat 等<sup>[27]</sup>建立了一种基于 HCS 的方法,来鉴定有丝分裂进程中所必须的基因,并针对 5 000 种表达独特的 shRNA、以 1 028 个人类基因作为靶点的慢病毒载体进行筛选,筛选到约 100 个(新型)增殖相关的候选调控元件。此外,在药物毒性筛选方面,采用基于荧光成像的 HCS 进行筛选,能够从单个细胞水平观察到细胞内部正在发生的事件,实验结果比传统的 MTT 法的灵敏度更高,信息量更大,结果更可靠,从而降低了后续的药物开发研究失败的风险<sup>[28-29]</sup>。本实验室建立了以核转录因子 NFκB 为靶标的 NFκB-U2OS 细胞质核转染高内

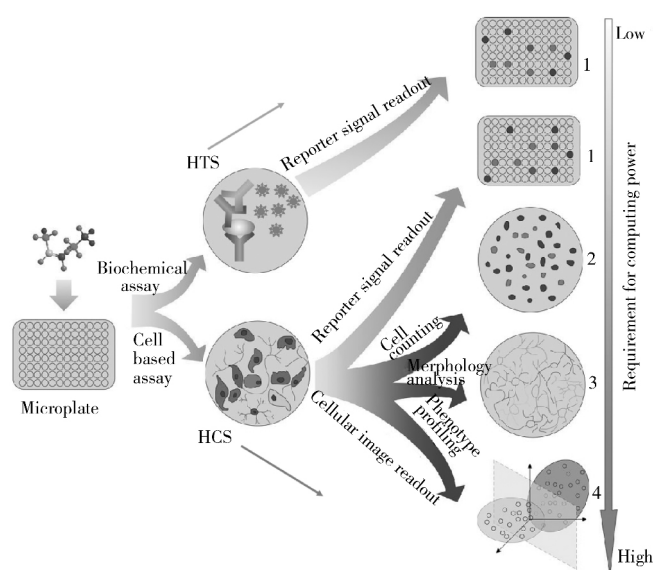


图 1 HTS 和 HCS 的共同点和差异性比较<sup>[24]</sup>

Fig. 1 The similarities and differences between HTS and HCS<sup>[24]</sup>

涵筛选模型, 通过自动获取细胞质与细胞核的荧光强度差值( MEAN, Circ Ring Avg Inten Diff Ch2) , 阳性组的差值比阴性组差值大 8 倍以上, 说明 NF $\kappa$ B 在药物刺激下入核明显。96 孔板方法评估因子 Z - factor  $\geq 0.5$ 。这一模型适于以 NF $\kappa$ B 为靶标的高内涵药物筛选。

### 3 表面等离子体共振技术

#### 3.1 表面等离子体共振技术的发展

表面等离子共振( Surface plasmon resonance, SPR) 是指当一束平面单色偏振光以一定角度入射到镀在玻璃表面的薄层金属膜上发生全反射时, 若入射光的波向量与金属膜内表面电子的振荡频率一致, 光线即被耦合入金属膜引发电子共振, 即表面等离子共振。由于共振的产生, 会使反射光的强度在某一特定的角度大大减弱, 反射光消失的角度称为共振角。共振角的大小随金属表面折射率的变化而变化, 而折射率的变化又与金属表面结合物的分子质量成正比<sup>[30]</sup>。由此, 在 20 世纪 90 年代发展了应用 SPR 原理检测生物传感芯片( Biosensor chip) 上的配体与分析物作用的新技术<sup>[31-33]</sup>。在该技术中, 待测生物分子被固定在生物传感芯片上, 另一种被测分子的溶液流过表面, 若二者发生相互作用, 会使芯片表面的折射率发生变化, 从而导致共振角的改变。而通过检测该共振角的变化, 可实时监测分子间相互作用的动力学信息。虽然 SPR 筛选通量不及 HTS 和 HCS, 但其不需任何标记, 能在更接近生理溶液的环境中直接研究靶标和分析物的相互作用, 使之在药物研究中占据着重要的一席之地。随着商品化 SPR 生物传感器仪器技术的逐步成熟, 仪器的管路系统、进样方式及检测速度等也发生了巨大变化, 从最初的单点单通道分析到多通道阵列式分析, 在分析通量和数据质量方面有了很大改进<sup>[34-36]</sup>。近年来在药物筛选领域得到了广泛应用。图 2 展示了不同时期 SPR 芯片的通路变化<sup>[34]</sup>, 其中 A 为一对一模式, 每个位点相互独立, 任何一个样品只能流过其中某一个通道, 通道间不能互为对照。B 是 Biacore 3000 型芯片格式, 4 个位点用管路相连, 任何一个位点可以为其它 3 个位点做空白背景的对照; C 是 Biacore T100 型芯片格式, 1-2 通道和 3-4 通道直接相连, 使相邻的两个位点间距离明显缩短, 对照效果更好, 基线更平稳; D 是 Biacore S51 的芯片格式, 可以同时分别进 4 个样品, 任一通道均可作为对照通道。G 被衬为一次动力学模式芯片, 是 Bio - Rad ProteOn XPR36 的芯片格式, 可以一次性平行标记 6 个配体, 芯片再旋转 90°, 在垂直方向平行流过 6 个分析物或者 6 个不同浓度梯度的同一分析物, 一次进样可完成两个分子间的动力学监测。

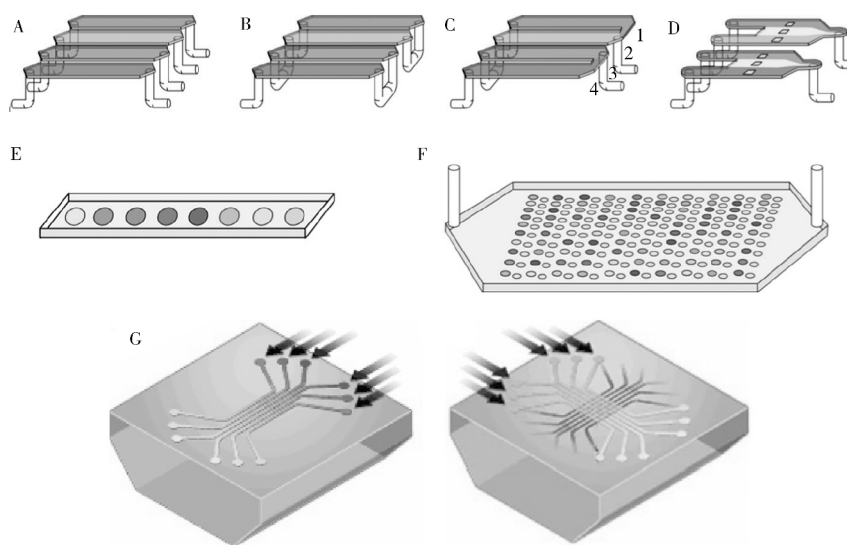


图 2 各种 SPR 传感器的芯片格式<sup>[34]</sup>

Fig. 2 Schematic of flow cell configurations in the SPR instrument<sup>[34]</sup>

A. one - on - one approach (一对一模式); B/C/D. one - on - several approach (一对二/三模式), B. the chip for Biacore 3000 (Biacore 3000 型芯片格式), C. the chip for Biacore T100 (Biacore T100 型芯片格式), D. the chip for Biacore S51 (Biacore S51 的芯片格式); E/F. one - on - many approach (一对多模式), F. the Flexchip (Flexchip 的芯片格式); G. one - shot - kinetic (一次动力学模式), the chip for Bio - Rad ProteOn XPR36 (Bio - Rad ProteOn XPR36 芯片格式)

### 3.2 SPR 技术在药物筛选中的应用

随着 SPR 技术检测灵敏度的提高, SPR 的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。由于 SPR 技术能够直接反映两个分子间相互作用的强弱和动力学模式, 所以采用 SPR 方法可对蛋白化合物库、小分子化合物库等进行筛选, 假阳性率大大降低<sup>[37-39]</sup>。Geschwindner 等<sup>[40]</sup>采用 SPR 筛选以蛋白片段为靶标的小分子活性化合物, 比传统检测方法得到更多的活性物质, 且 SPR 方法的 Z-factor(为 0.67)远高于传统的检测方法(为 0.37), 说明 SPR 筛选方法所得结果更稳定可靠。G 蛋白偶联受体(GPCRs)是细胞信号传导中的重要蛋白质, 其拓扑构象为 7 次跨膜的受体, 同源性较低, 当膜外的配体作用于该受体时, 该受体的膜内部分与 G 蛋白相互结合, 激活 G 蛋白。大多数的细胞激素和神经递质细胞内外的交流通过 GPCR 信号通路完成, 药物作用于 GPCRs 从而达到治疗目的。迄今已发现作为治疗药物靶点的蛋白总数约 500 个, 而 GPCRs 靶点占其中受体的绝大多数。很多科研工作者先后进行了用 SPR 技术筛选 GPCR 配体及药物的研究<sup>[41-44]</sup>。本课题组利用 ProteOn XPR36 仪器, 建立了分别以 DNA、RNA 和 POT1 蛋白、A $\beta$  蛋白等为靶标的小分子药物筛选模型, 可对源源不断新合成的化合物进行初步的活性筛选, 为化合物的进一步开发研究提供了非常有参考价值的实验数据<sup>[45-50]</sup>。

## 4 微流控芯片技术

### 4.1 微流控芯片技术的发展

在毛细管电泳发展的基础上, 20 世纪 90 年代 Manz 等<sup>[51]</sup>提出了微全分析系统, 即微流控芯片(Microfluidic chip)或芯片实验室(Lab on a chip), 它是将化学和生物等领域中所涉及的样品制备、反应、分离、检测及细胞培养、分选、裂解等基本操作单元集成或基本集成到一块几平方厘米(甚至更小)的芯片上, 由微通道形成网络, 以可控流体贯穿整个系统, 用以取代常规化学或生物实验室的各种功能的一种技术平台<sup>[52]</sup>。经过几十年的飞速发展, 微流控芯片系统的芯片制作、检测器研制、加样操作等相关技术已日趋成熟并规模化, 其应用范围覆盖了医学、药学、生命科学、环境科学等诸多领域, 在药物筛选方面也得到了非常广泛的应用<sup>[53-55]</sup>。并凭借其样品及试剂消耗少、分析速度快、效率高、操作模式灵活多变, 以及可在生理环境或接近生理环境下运行等优点, 为大规模高通量药物筛选提供了绝佳的实验和检测技术平台。微流控芯片是最有可能满足高通量筛选要求的新兴技术平台之一<sup>[56]</sup>。

### 4.2 微流控芯片技术在药物筛选中的应用

在微流控芯片上进行药物筛选, 可大致分为分子水平、细胞水平和整体动物水平 3 大方面的药物筛选。在分子水平的药物筛选中, 美国 Caliper Life Sciences 公司将微流控芯片技术应用于药物筛选领域, 开发了微流控芯片实时动力学检测功能的 EZ Reader 系列药物筛选平台, 在不加中止试剂的情况下检测酶学实验。用于实验的底物是带有荧光标记的多肽, 底物在反应体系中酶的作用下转变为产物, 其所带的电荷也发生相应的变化, 利用底物和产物所带电荷的不同, 将二者在芯片通道中进行分离, 并分别检测。在检测过程中, 96 或 384 孔板中的反应物通过芯片底部的吸样针被吸入芯片通道。由于在芯片的分离通道上施加了分离电压, 带有荧光标记的多肽底物和反应产物由于电荷的不同而被分离, 然后在检测窗口进行检测(见图 3)。在检测每一个样品时, 可以同时看到底物和产物的信号。该系统可用于大规模的激酶抑制剂筛选<sup>[57-58]</sup>。本课题组已在 EZ Reader 平台上开展激酶抑制剂的筛选研究。在细胞水平的药物筛选上, 微流控芯片也具有独特优势。它可以将细胞种植、培养、标记、刺激、加药、梯度稀释等操作通过微通道网络流体控制技术集成到一张芯片上完成, 保持了细胞结构的完整性, 可全面记录细胞对药物刺激的各种反应。Ye 等<sup>[59]</sup>构建了一套用于细胞水平药物筛选研究的集成化微流控芯片系统, 芯片结构的主体部分是由 8 个金字塔形的浓度梯度生成器网络结构围绕一个公共的废液池构成, 网络结构单次可产生 64 种药物作用条件, 并获得 192 种细胞生物信号。为了进一步提

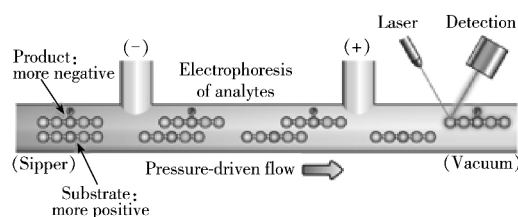


图 3 微流控芯片分离检测酶产物和底物的示意图  
Fig. 3 Schematic of mobility-shift assay

高药物筛选的准确性,在体的药物筛选越来越受到人们的重视,并且为了降低筛选成本,会优先使用一些模式生物来筛选药物,如秀丽隐杆线虫、斑马鱼胚胎等。微流控芯片则成为实现整体动物水平药物筛选的良好平台<sup>[60-63]</sup>。本课题组<sup>[63]</sup>在微流控芯片上建立了斑马鱼癫痫模型,研究了维生素 C 和苯妥英钠对斑马鱼幼鱼癫痫的解救作用。此外,《分析测试学报》近期策划的专题——《微流控技术在分析检测中的应用》,对我国微流控技术在分析检测领域的最新研究成果进行了总结与集中报道,其中也凸显了微流控技术在药物筛选中的应用优势<sup>[64-65]</sup>。

## 5 展 望

新药开发,有助于治疗人类所面临的各种重大疾病,提高患者的生存质量,延长寿命,而药物筛选则是发现新药的关键环节。药物筛选新技术的应用,能更快速有效地从庞大的化合物库中筛选出有药理活性的药物,提高新药开发速度,降低新药研发成本。药物筛选新技术之间的相互融合匹配将能更好地达到药物筛选的目的。比如 HTS 技术可借鉴 HCS 的成像系统,将检测对象的反应过程通过精密数码相机记录下来,为药物活性评估提供更全面的信息。HCS 的发展可更加切实地做到高内涵筛选,目前已发表的有关 HCS 论文中,60%~80% 的文章只用到双通道成像检测细胞对药物刺激的变化,离多通道高内涵检测还有一定距离<sup>[66]</sup>。经过 HTS 和 HCS 筛选的靶标和药物,可以采用 SPR 技术进行二次筛选,以进一步确证药物的活性,降低药物开发的投资风险<sup>[67]</sup>。微流控芯片技术由于其微型化集成化的特点,有望集成 HTS、HCS 以及 SPR 筛选技术于一体,既能在分子水平评估药物活性,也能在细胞水平监测药物对细胞的影响,从而更加全面完整快速地对药物进行筛选。毫无疑问,随着科技进步及社会发展的需要,新的药物筛选技术会不断出现,各种新兴技术各自发展又相互融合是未来药物筛选技术的发展方向,这将为新药开发提供更强有力的技术支持,从而为人类的健康带来福音。

### 参考文献:

- [1] Balakin K V, Ivanenkov Y A, Savchuk N P. *Methods Mol. Biol.*, **2009**, 575: 21-46.
- [2] Breinbauer R, Manger M, Scheck M, Waldmann H. *Curr. Med. Chem.*, **2002**, 9(23): 2129-2145.
- [3] Suggitt M, Bibby M C. *Clin. Cancer Res.*, **2005**, 11(3): 971-981.
- [4] Du G H, Hu J J, Xia L J, Huang J X, Zhang J T. *Acta Pharm. Sin.* (杜冠华,胡娟娟,夏丽娟,黄家学,张均田. *药学学报*), **1998**, 33(11): 876-879.
- [5] Du G H. *World Sci. Technol.* (杜冠华. *世界科学技术*), **2000**, 2(4): 47-52.
- [6] Guido R V, Oliva G, Andricopulo A D. *Comb. Chem. High Throughput Screen*, **2011**, 14(10): 830-839.
- [7] Silverman L, Campbell R, Broach J R. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1998**, 2(3): 397-403.
- [8] Mayr L M, Bojanic D. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2009**, 9(5): 580-588.
- [9] Wunder F, Kalthof B, Müller T, Hüser J. *Comb. Chem. High Throughput Screen*, **2008**, 11(7): 495-504.
- [10] Becker S, Schmoltdt H U, Adams T M, Wilhelm S, Kolmar H. *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2004**, 15(4): 323-329.
- [11] Pan L, Zhang N, Niu G J, Meng J, Liu X, Yang C. *Biotechnol. Bull.* (潘丽,张宁,牛国君,孟晶,刘祥,杨诚. *生物技术通报*), **2014**, 4: 187-192.
- [12] Luo R, Xu J, Wei Y Z, Li H L, Liu H Y, Su J, Zhao L L, Zhang Y Q, Yu L Y. *Chin. Med. Biotechnol.* (罗睿,徐建,魏玉珍,李海龙,刘红宇,苏静,赵莉莉,张玉琴,余利岩. *中国医药生物技术*), **2014**, 9(6): 417-425.
- [13] Duetz W A. *Trends Microbiol.*, **2007**, 15(10): 469-475.
- [14] Saleem M, Hussain H, Ahmed I, Van Ree T, Krohn K. *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, 28(9): 1534-1579.
- [15] Zhang G F, Li Z Z, Yao W L, Wang L J, Zhu X M. *Biotechnol. Bull.* (张国防,李真真,姚伟利,王丽君,朱显明. *生物技术通报*), **2014**, 2: 181-186.
- [16] Canavaci A M, Bustamante J M, Padilla A M, Perez Brandan C M, Simpson L J, Xu D, Boehlke C L, Tarleton R L. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **2010**, 4(7): e740.
- [17] Meng F C, Mao F, Shan W J, Qin F, Huang L, Li X S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22(13): 4462-4466.
- [18] Shan W J, Huang L, Zhou Q, Jiang H L, Luo Z H, Lai K F, Li X S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22(4): 1523-1526.
- [19] Li Y P, Weng X, Ning F X, Ou J B, Hou J Q, Luo H B, Li D, Huang Z S, Huang S L, Gu L Q. *J. Mol. Graph. Model.*, **2013**, 41: 61-67.
- [20] Shockley K R. *Drug Discov. Today*, **2015**, 20(3): 296-300.
- [21] Singh S, Carpenter A E, Genovesio A. *J. Biomol. Screen.*, **2014**, 19(5): 640-650.
- [22] Taylor D L, Wang Y L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1978**, 75(2): 857-861.
- [23] Zock J M. *Comb. Chem. High Throughput Screen*, **2009**, 12(9): 870-876.

- [24] Xia X, Wong S T. *Stem Cells*, **2012**, 30(9): 1800 – 1807.
- [25] Baniecki M L, Wirth D F, Clardy J. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2007**, 51(2): 716 – 723.
- [26] Xu J J, Henstock P V, Dunn M C, Smith A R, Chabot J R, de Graaf D. *Toxico. Sci.*, **2008**, 105(1): 97 – 105.
- [27] Moffat J, Grueneberg D A, Yang X, Kim S Y, Kloepfer A M, Hinkle G, Piqani B, Eisenhaure T M, Luo B, Grenier J K, Carpenter A E, Foo S Y, Stewart S A, Stockwell B R, Hacohen N, Hahn W C, Lander E S, Sabatini D M, Root D E. *Cell*, **2006**, 24: 1283 – 1298.
- [28] Tolosa L, Gómez-Lechón M J, Donato M T. *Arch. Toxicol.*, **2015**, 89(7): 1007 – 1022.
- [29] Persson M, Løye A F, Mow T, Hornberg J J. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **2013**, 68(3): 302 – 313.
- [30] Kurihara K, Suzuki K. *Anal. Chem.*, **2002**, 74(3): 696 – 701.
- [31] Liedberg B, Nylander C, Lunström I. *Sens. Actuator*, **1983**, 4: 299 – 304.
- [32] Fägerstam L G, Frostell A, Karlsson R, Kullman M, Larsson A, Malmqvist M, Butt H. *J. Mol. Recognit.*, **1990**, 3(5/6): 208 – 214.
- [33] Fägerstam L G, Frostell – Karlsson A, Karlsson R, Persson B, Rännberg I. *J. Chromatogr.*, **1992**, 597(1/2): 397 – 410.
- [34] Rich R L, Myszkka D G. *Anal. Biochem.*, **2007**, 361(1): 1 – 6.
- [35] Rich R L, Myszkka D G. *J. Mol. Recognit.*, **2008**, 21(6): 355 – 400.
- [36] Rich R L, Myszkka D G. *J. Mol. Recognit.*, **2006**, 19(6): 478 – 534.
- [37] Navratilova I, Hopkins A L. *Future Med. Chem.*, **2011**, 3(14): 1809 – 1820.
- [38] Giannetti A M. *Methods Enzymol.*, **2011**, 493: 169 – 218.
- [39] Danielson U H. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2009**, 9(18): 1725 – 1735.
- [40] Geschwindner S, Carlsson J F, Knecht W. *Sensor*, **2012**, 12(4): 4311 – 4323.
- [41] Kobilka B, Schertler G F. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2008**, 29(2): 79 – 83.
- [42] Thomsen W, Frazer J, Unett D. *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2005**, 16(6): 655 – 665.
- [43] Fang Y, Lahiri J. *Methods Mol. Biol.*, **2009**, 552: 231 – 238.
- [44] Alves I D, Park C K, Hruby V J. *Curr. Protein Pept. Sci.*, **2005**, 6(4): 293 – 312.
- [45] Dai J, Liu Z Q, Wang X Q, Lin J, Yao P F, Huang S L, Ou T M, Tan J H, Li D, Gu L Q, Huang Z S. *J. Med. Chem.*, **2015**, 58(9): 3875 – 3891.
- [46] Hou J Q, Chen S B, Zan L P, Ou T M, Tan J H, Luyt L G, Huang Z S. *Chem. Commun.*, **2015**, 51(1): 198 – 201.
- [47] Qiu J, Chen S, Su L, Liu J, Xiao N, Ou T M, Tan J H, Gu L Q, Huang Z S, Li D. *Biochim. Biophys. Acta*, **2014**, 1840(7): 2244 – 2252.
- [48] Long Y, Li Z, Tan J H, Ou T M, Li D, Gu L Q, Huang Z S. *Bioconjug. Chem.*, **2012**, 23(9): 1821 – 1831.
- [49] Liao S R, Zhou C X, Wu W B, Ou T M, Tan J H, Li D, Gu L Q, Huang Z S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 53: 52 – 63.
- [50] Xiao N, Chen S, Ma Y, Qiu J, Tan J H, Ou T M, Gu L Q, Huang Z S, Li D. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2012**, 419(3): 567 – 572.
- [51] Manz A, Graber N, Widmer H M. *Sens. Actuators B*, **1990**, B1(1/6): 244 – 248.
- [52] Whitesides G M. *Nature*, **2006**, 442(7101): 368 – 373.
- [53] Wu M H, Huang S B, Lee G B. *Lab Chip*, **2010**, 10(8): 939 – 956.
- [54] Yeo L Y, Chang H C, Chan P P, Friend J R. *Small*, **2011**, 7(1): 12 – 48.
- [55] Bergese P, Cretich M, Oldani C, Olivero G, Di Carlo G, Depero L E, Chiari M. *Curr. Med. Chem.*, **2008**, 15(17): 1706 – 1719.
- [56] Graighead H. *Nature*, **2006**, 442(7101): 387 – 393.
- [57] De Santis R, Ciammaruconi A, Faggioni G, Fillo S, Gentile B, Di Giannatale E, Ancora M, Lista F. *BMC Microbiol.*, **2011**, 11: 60.
- [58] Card A, Caldwell C, Min H, Lokchander B, Hualin X, Sciabola S, Kamath A V, Clugston S L, Tschantz W R, Wang L Y, Moshinsky D J. *J. Biomol. Screen*, **2009**, 14(1): 31 – 42.
- [59] Ye N, Qin J, Shi W, Liu X, Lin B. *Lab Chip*, **2007**, 7(12): 1696 – 1704.
- [60] Hwang H, Lu H. *Biotechnol. J.*, **2013**, 8(2): 192 – 205.
- [61] Aubry G, Lu H. *Biomicrofluidics*, **2014**, 8: 011301 – 011311.
- [62] Shi W W, Wen H, Lu Y, Shi Y, Lin B, Qin J. *Lab Chip*, **2010**, 10(21): 2855 – 2863.
- [63] Li Y B, Yang F, Chen Z G, Shi L J, Zhang B B, Pan J B, Li X C, Sun D P, Yang H Z. *Plos One*, **2014**, 9(4): e94792.
- [64] Ma C, Shen S F, Zhao L, Wang J Y. *J. Instrum. Anal.* (马超, 申少斐, 赵磊, 王进义. 分析测试学报), **2015**, 34(3): 246 – 256.
- [65] Li Y B, Zhang B B, He Q D, Chen Z G. *J. Instrum. Anal.* (李银保, 张贝贝, 何启迪, 陈缙光. 分析测试学报), **2015**, 34(3): 296 – 301.
- [66] Singh S, Carpenter A E, Genovesio A. *J. Biomol. Screen*, **2014**, 19(5): 640 – 650.
- [67] Huber W. *J. Mol. Recognit.*, **2005**, 18: 273 – 281.