

# 以培养创新型人才为导向的药物化学课程教学

马俊杰\*, 黄坤, 倪欣, 陈柔芬

华侨大学医学院 (泉州 362021)

**摘要** 随着中国医药产业逐渐从仿制药领域向创新药物领域转型, 创新型药学人才成为医药企业健康稳定发展的迫切需求。药物化学作为药物设计和开发的基础学科, 对培养创新型人才起着至关重要的作用。以培养创新型人才为导向, 从教学内容、教学方式及教学实践三个方面对药物化学课程教学进行探索。

**关键词** 创新型人才; 药物化学; 教学内容; 教学方法; 教学实践

## Teaching Exploration of Medicinal Chemistry Course Oriented to the Cultivation of Innovative Talents

Ma Junjie\*, Huang Kun, Ni Xin, Chen Roufen

(School of Medicine, Huaqiao University, Quanzhou, 362021, China)

**Abstract:** With the transition of China's pharmaceutical industry from the field of generic drugs to innovative drugs, innovative pharmaceutical talents have become an urgent need for healthy and stable development of pharmaceutical enterprises. Medicinal chemistry as a basic discipline of drug design and development, plays an important role in training innovative talents. With the orientation of cultivating innovative talents, preliminary exploration of medicinal chemistry course teaching from teaching content, teaching method and teaching practice has been made.

**Key words:** innovativetalent; medicinal chemistry; teaching content; teaching method; teaching practice

医药行业是我国国民经济的重要组成部分, 同时也是国计民生和人民健康的重要高科技产业, 新药研发能力作为促进其健康发展的驱动力一直发挥着决定性的作用。因此, 提高国家新药创新研发能力, 是促进中国医药产业健康、稳定和持续发展的技术保障<sup>[1]</sup>。随着科学技术手段的不断进步, 中国的医药产业正在蓬勃发展, 国内的医药企业也逐渐从传统的仿制药领域转型到创新药物领域, 这一转型与之带来的是医药企业对药学创新型人才需求的转变, 传统制药型药学人才由于其较弱的药物创新和研发能力, 已不能满足医药企业对药学人才的需求, 而创新型药学人才由于其较强的创新能力已逐渐受到各大医药企业的青睐<sup>[2,3]</sup>。

药物化学作为药学专业的重要基础课程, 是利用化学的概念和方法发现、确证和开发药物的一门学科, 是培养学生药物创新研发能力的基础和入门

课程<sup>[4]</sup>。目前药学专业学生使用的药物化学教材, 主要还是以培养制药型人才为目标, 以阐述药物结构、理化性质、构效关系及药物合成路线等为主要内容。基于这种模式培养出来的学生尽管能很好地掌握药物的制备路线、理化性质、结构和药理作用等, 但其新药创新思维和创新能力较弱, 无法满足社会对创新型药学人才的需求。同时, 课程中大量的药物结构、理化性质、药理作用、构效关系、合成路线等内容复杂烦琐, 传统的教学方法主要是以讲授为主, 形式较为单一, 学生在学习过程中常常感觉到枯燥难学, 容易产生抵触和自卑的心理, 对课程容易产生厌倦情绪<sup>[5]</sup>。因此, 改革药物化学的教学内容和教学模式, 将药物研究领域的新信息、新思想和新技术加入教学中, 使学生在掌握基础知识的前提下, 开阔视野, 了解药物研发的前沿信息, 培养学生的创新思维和能力将是药物化学教育工作者面临的巨大

收稿日期: 2018-10-29 \* 通信作者: 马俊杰, E-mail: majunjie3612@hqu.edu.cn

基金项目: 福建省大学生创新创业训练计划项目, 编号 201810385101

挑战<sup>[6]</sup>。

笔者通过几个学年的药物化学课程教学摸索与实践,针对本国的医药行业的发展趋势,结合目前医药行业对药学人才的需求,现提出对药物化学课程进行创新型教育的几点探索经验和建议。

## 1 教学内容

### 1.1 增加药物靶标知识内容,夯实药物设计的理论

药物靶标是指体内具有药效功能并能被药物作用的生物大分子。如某些蛋白质和核酸等生物大分子。事先确定与靶向特定疾病有关的靶标分子是现代新药开发的基础。根据药物靶标结合位点的理化性质设计与结合位点能有效结合的药物分子已经成为现代药物设计的典型模式。目前,大部分药物作用的靶标主要分为三类:酶,受体和离子通道。在药物化学教学过程中,教师增加药物靶标内容的讲解,可以让学生熟悉靶标的生物学功能以及疾病与靶标之间的关系,有助于学生理解靶标结合位点的理化性质,如靶标的空间形状、大小、亲水性/疏水性以及周围氨基酸残基的电性等,可促进他们更加全面地了解药物分子与靶标的作用模型,为培养学生形成系统的药物创新思维打下坚实的理论基础。

### 1.2 详细介绍药物研发流程,重点讲授先导化合物的优化方法

药物化学是一门设计和发现新药的课程,传统的药物化学课程培养学生的目的主要是用于传统制药型企业的生产和销售,因此,导致学生经过药物化学学习主要掌握的是已上市药物的结构、合成、理化性质和构效关系等,而对药物的研发流程还是一知半解,无法满足目前研发型企业的需求。详细介绍药物研发流程,可以让学生了解到药物研发中的每一项流程和每一流程中的具体工作内容,其包括疾病的出现、致病机理的确证、靶标的确证、苗头化合物的出现、先导化合物的确证和优化、候选化合物的确定、候选化合物的临床试验以及上市等过程以及这些过程中的具体工作内容,这样有利于学生对新药开发周期、成本以及技术要求等方面有一个全面的了解<sup>[7]</sup>。同时,在这些流程中,教师对先导化合物的发现和优化作为重点进行详细讲解,因为先导化合物的发现和优化是药物设计过程中最重要的环节之一,没有先导化合物的发现就不会有候选药物的出现,没有先导化合物的优化也无法开发出兼具药理活性和理化性质的药物分子。在先导化合物的优化方法中,教师将生物电子等排原理作为重要和

经典的方法之一进行讲授,一方面让学生理解生物电子等排原理的内容和意义,另一方面通过实例分析,使他们掌握如何利用生物电子等排原理去优化药物分子的成药性,比如溶解性、亲脂性、代谢稳定性、生物利用度以及毒性等。

### 1.3 结合药学专业媒体,及时掌握药物研发的最新动态

及时掌握药物研发的最新动态是创新型药学人才必备技能之一。随着手机和电脑的在日常生活普及,各式各样的平台软件也更加人性化和便利化,人与人之间的交流方式也变得更加多样化。为了能够及时跟进学科前沿和研发热点,结合药物化学课程和网络平台,首先,教师可以推荐学生关注药学方向的专业公众号或网站,如药渡、X-mol 等<sup>[8]</sup>,让学生从中了解到更多正在发生或即将发生的药学研究进展,拓宽他们的药学视野。同时,教师为了增强学术交流,及时跟进了解学生的情况,可以每节课的课前或课后花 5 分钟左右挑选部分学生上台对其近期所阅读的药学重要研究进展进行分享。其次,在教学过程中,教师还可以引入一些药学专业期刊文献进行讲授,如药权权威杂志《美国药物化学》(J. Med. Chem),把近期一些典型的、精彩的药物设计开发案例搬进课堂,引导学生精读相关文献,使其充分理解和学习文献中的药物设计方法,使理论和实际应用相结合,促进药学生创新能力的培养。

### 1.4 利用计算机辅助药物设计软件(CADD)辅助教学

药物化学作为一门综合性交叉学科,计算机辅助药物设计(CADD, Computer Aided Drug Design)对于拓宽药学本科生的学术视野,提高学生对知识的综合应用能力和创新能力具有重要作用<sup>[9-10]</sup>。在医药大数据和“互联网+”迅速发展的背景下,教师利用计算机辅助药物设计软件如 Autodock、Discovery Studio 和 Schrodinger 等进行教学,可以将药物-受体的作用方式通过计算机更为直观生动地呈现出来,不仅提高了学生对药物化学的兴趣,还能让学生更好地理解氢键作用、疏水作用、离子作用、 $\pi$ - $\pi$  作用等药物和受体的相互作用。与此同时,还能帮助学生掌握药效团(Pharmacophore)、构效关系(SAR)、分子对接(molecular docking)和虚拟筛选(virtual screening)等药物设计的常用手段。最后,教师可利用计算机辅助药物设计软件结合具有代表性的药物设计案例进行教学,如非小细胞肺癌的分子靶向药物 ALK 抑制剂克唑替尼(Crizotinib)的设计或者第

一个酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(Imatinib)的设计等,可以让学生对药物设计快速入门并学以致用,增强药学生对药物创新的理解。

## 2 教学方式

药物化学的其中一部分教学内容是大量的药物结构、理化性质、药理作用、构效关系和合成路线等,内容复杂繁琐,传统的教学方法主要以讲授为主,形式较为单一,学生在学习过程中常常感到内容枯燥难学,经常将药物结构和理化性质混淆,容易产生抵触和自动放弃的心理。为了解决这一问题,提高学生的参与度和积极性,新兴的教学方法和策略显得尤为重要,随着移动通信技术和智能手机及新媒体的飞速发展,当前大学生的移动学习进入了一个新台阶。

### 2.1 采用新兴线上教学模式

雨课堂作为一种新兴的教学模式,它将复杂的信息技术手段融入 PowerPoint 和手机微信<sup>[11]</sup>。课堂开始时,教师使用扫码点名的方式,不仅能节省课堂时间,提高点名效率,还能及时了解学生的出席和迟到情况。同时,在课堂上,学生不仅可以通过投影大屏幕查看课堂内容,还可以通过手机直接查看课程 PPT,如果遇到不懂的知识,比如一些药物的作用机制、构效关系以及作用模型时,学生可以通过匿名提问或者弹幕互动的方式及时反馈,一方面增加了课堂的趣味性和参与度,另一方面,能让教师及时掌握学生的学习动态以及自己的授课效果,有效调整接下来的课程安排。最后,教师在考查学生一些典型药物的结构式、理化性质、药理作用以及合成路线的掌握程度时,通过随机点名的方式来提问,这样可以提高学生的热情和积极性,同时也能提高学生的记忆效率,最终使得生硬繁琐的知识通过灵活有趣的方式变得简单易懂。

### 2.2 建立有效的线下沟通渠道

除了线上课堂讲授外,建立有效的线下沟通渠道,也是使教学效果最大化,拓宽学生学习时间和学习空间的有效方法。随着移动新媒体时代的到来,越来越多的沟通交流学习的平台也出现在了大家的生活中。笔者利用微信公众号、TIM、雨课堂和学习通等移动平台,将带有视频、习题、语音的课前预习课件推送到学生手机上,并对课件中的一些重点难点进行标注,这样可以及时了解学生的预习情况并解答预习问题。同时,还可通过这些平台给学生布置课后作业和批改作业,使得学习不再局限在教室

之中。最后,利用这些移动平台,教师还可以定期向学生推送一些药物化学学科方向的最新研究进展,拓宽学生的知识结构。

## 3 教学实践

### 3.1 开放性和综合性药物化学实验

为了进一步推进学生创新能力的培养,笔者所在学院每年都会开展创新能力培养教学工作,其中以“开放性和综合性药物化学实验”为典型代表,其目的是培养本科生基本的科研素养与创新能力。“开放性和综合性药物化学实验”项目流程包括选题、文献查阅、实验设计、论文撰写、答辩和考核评定等,在开放性实验项目开展时,教师结合自己的科研方向和实验室条件,制定出一个主要的科研课题,学生围绕这一课题的部分内容,在导师和研究生的协助下进行研究。课题涉及的相关文献的检索、实验方案的设计和撰写均由学生自己独立完成。并且学生还要参加课题组定期举办的学术研讨会,定期进行实验进展和文献汇报。最后,学生根据自己课题的工作内容制作 PPT 和结题报告,以答辩的形式参加学院验收。这一过程不仅可以培养学生的科研态度和实践能力,还能加深学生对药物化学专业知识的理解。同时不断的实验操作中,学生可灵活地掌握仪器设备的使用方法,养成良好的科研习惯,为创新型人才培养打下了坚实的基础。

### 3.2 大学生创新创业项目

大学生创新创业项目是培养适应创新型国家建设需要的高水平创新人才的重要平台。药物化学作为一门应用型学科,将其融入大学生创新创业项目中,不仅可以增强学生对药物化学知识体系的理解和掌握,同时还可以通过创新创业平台培养和检验学生的创新能力,做到知识转化,教学指导科研<sup>[12]</sup>。

笔者在指导药学本科生申请大学生创新创业项目时,首先,针对目前药学研究热点,比如抗肿瘤领域的酪氨酸激酶抑制剂和 PD-1/PD-L1 抑制剂、阿尔兹海默症领域的  $\beta$  淀粉样蛋白抑制剂以及糖尿病领域的 DPP-IV 抑制剂和 SGLT-2 抑制剂等,引导学生从中选择适合自身的研究领域。然后,指导学生结合课程中所学到的药物设计手段,利用计算机辅助药物设计软件,模拟并分析药物与受体蛋白的作用模式。在充分理解作用模型的基础上,引导学生发挥自身优势,提出更新的药物设计思想。然后基于设计思想,设计出全新结构的目标化合物,并通

过实验进行药物合成,活性验证和总结构效关系。经过整个过程,无论是基础理论、专业知识和专业软件,学生都能很好地理解、掌握和应用,更重要的是,结合大学生创新创业项目,学生的学习热情得到了更大程度的激发,科研思维得到了进一步的锻炼,创新能力也得到了进一步提高。

#### 4 小结

为了适应当今医药产业发展对创新型药学人才的需求,本文以培养创新型药学人才为导向,结合当今医药行业快速发展、竞争激烈的特点,针对药物化学课程的不足之处,在教学内容、教学方式和教学实践方面提出了探索性的经验和建议,对今后的药物化学教学工作起到了一定的指导作用。药物化学课程改革是一个连续的、循序渐进的过程,为了能激发学生的学习兴趣,培养学生的自主创新能力,教师需要在教学过程中不断总结经验,与时俱进,结合社会发展需求,对教学内容、教学方式方法和考核评价体系不断优化,这样才能培养出更多更专业的创新型高素质药学人才,为了达到这一目标,还需要广大药物化学教学工作者不断地探索和创新。

#### 参考文献

- [1] 袁懿,欧阳勤,刘天渝. 浅谈药物化学教学改革与创新[J]. 现代医药卫生,2016,32(10):1569-1571.
- [2] 王唯佳. 聚焦医药产业数据关注产业发展未来[J]. 中国发展,2018,18(1):13-18.
- [3] 赵丹,颜建周,邵蓉. 创新药物研发“风险投资-知识产权-研发外包”商业模式探讨[J]. 中国新药杂志,2018,27(16):1830-1834.
- [4] 杨家强. 药物化学理论课教学方法探讨[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(1):17-18.
- [5] 姚立新. 现代药物设计传统理论受到挑战[J]. 广东药学院学报,2010,26(5):444-444.
- [6] 欧阳勤,王懿,李海波,等. 药物大数据时代下的药物化学教育创新[J]. 现代医药卫生,2015,31(12):1905-1907.
- [7] 张军涛,王淑静,周莹君. FDA 的架构、新药研发/注册流程及其法规查询概述[J]. 机电信息,2017(20):9-14.
- [8] 周凌云,孙玉,邵太丽,等. 网络平台应用于“药物化学”课程的探索[J]. 普洱学院学报,2018,34(3):127-129.
- [9] 田元新,张嘉杰,伍小云,等. 应用型计算机辅助药物设计教学改革[J]. 药学教育,2018,34(3):41-43.
- [10] 谭秋彤,徐俊,李秋文,等. 基于双链融合创新性药学人才培养模式的 CADD 课程建设[J]. 药学教育,2018,34(4):19-23.
- [11] 王帅国. 雨课堂:移动互联网与大数据背景下的智慧教学工具[J]. 现代教育技术,2017,27(5):26-32.
- [12] 高白莲.“互联网+”视域下大学生创新创业的机遇与挑战[J]. 科教文汇(中旬刊),2018(9):132-133.

## 欢迎订阅 2020 年《药学教育》

《药学教育》是由教育部主管,中国药科大学主办的高等药学教育理论及实践研究国家级期刊,受到医药教育工作者的欢迎。

《药学教育》是中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被中国核心期刊(遴选)数据库、国家哲学社会科学期刊数据库(NSSD)、万方数据库、中国期刊全文数据库等多家国内大型检索数据库全文收录。本刊旨在探讨各层次药学教育规律,研究药学教育理论,发表药学教育改革成果,结合实际介绍药学教育先进经验。刊物力求突出思想性、学术性、实用性,在药学教育改革中起到宣传、引导、咨询、借鉴、交流作用,是广大药学教育工作者的良朋益友。

《药学教育》设有教育研究、学科与课程建设、教学学术、实践训练、调研与评估、研究生教育、继续教育、临床药学、国外教育、药学史、药学历人物等多个栏目,内容丰富,形式新颖,有较大的信息容量。

《药学教育》为双月刊,逢双月 25 日出版,大 16 开本,80 页,每册定价 10 元,全年定价 60 元。欢迎到当地邮局订阅,邮发代号:28-314。

对公账户户名:中国药科大学;开户行:工商银行南京湖南路分理处;账号:4301011019001029831。  
电话:025-83271476;电邮:pharm@163.com;微信公众号:pharmedu