

# 虚拟仿真技术在药物化学实验教学中的应用

胡懿鸣, 张玲建, 朱玉霞, 关丽萍\*

浙江海洋大学食品与药学学院 (舟山 316022)

**摘要** 虚拟仿真技术应用于药物化学实验教学, 改善了传统实验教学枯燥乏味的状态, 解决了成本高、限制因素多等客观存在的弊端, 寓教于乐的沉浸式学习模式, 使学生的创新能力与科研思维得以培养。在日新月异的互联网信息化时代, 这种高科技、多学科相融合的教学模式有着一定的应用前景。

**关键词** 虚拟仿真技术; 药学化学; 新兴教学模式; 探讨

## Application of Virtual Simulation Technology in Medicinal Chemistry Experimental Teaching

Hu Yiming, Zhang Lingjian, Zhu Yuxia, Guan Liping\*

(School of Food and Pharmacy, Zhejiang Ocean University, Zhoushan 316022, China)

**Abstract:** The application of virtual simulation technology to medicinal chemistry experimental teaching has improved the state of boredom of traditional experimental teaching, solved the objective drawbacks such as high cost and many constraints, and cultivated students' innovative ability and scientific thinking through an immersive learning mode that is fun and educational. In the era of rapidly changing Internet information technology, this high-tech, multidisciplinary teaching mode has a certain prospect of application.

**Key words:** virtual reality; medicinal chemistry; emerging teaching mode; exploration

### 1 虚拟仿真技术在药学领域的应用

药学是一个需要理论与实践相结合的专业, 其中的一个分支——药物化学则是一门研究发现和创制新药、揭示药品的化学、探究药物分子结构和与人体蛋白质(生命高分子)发生作用原理的综合型学科。实验是现代医药化工的重要组成部分, 它将药学和化学知识有机结合起来。曾有这样一个比喻: 如果说现代药物化学是一只鼎, 那么化学、生物学科和计算机技术分别是支撑这只鼎的三只足。

药学专业实践性较强, 受客观条件(场地、时间、试剂购买、仪器设备等)限制, 实训效果不是很明显, 学生无法真实接触制药一线生产环境。虚拟仿真技术的出现为此类问题提供了有效的解决之道, 通过构建真实的生产环境, 让学生了解生产车间、工艺流程、生产性能等<sup>[1-3]</sup>。

虚拟仿真即 VR 技术(Virtual Reality Technology), 是一种以计算机生成的虚拟实验环境进行人机交互和仿真的新兴教学手段。从图灵测试提出至今, 人工智能经过了几十年的发展, 不断带给人们一个又一个震撼和惊喜。1997 年, IBM 深蓝击败世界象棋大师; 2014 年, 第一台通过图灵测试的计算机诞生; 2016 年, 世界围棋冠军柯洁被人工智能 AlphaGo 击败。自动驾驶、人脸识别、语音助手等人工智能产品也开始走进大众的生活。曾经红爆全球的《黑客帝国》讲的就是虚拟世界的故事, 人类在培养液内通过信号线与头部连接进入虚拟环境<sup>[4]</sup>。

随着科技的发展和现代教育的改革, 开辟了越来越多的新领域, 出现了越来越多的新技术。一些因教学资源昂贵稀缺而难以在普通的教学实验室普及, 一些需要在高危、极端条件下进行的试验也需要虚拟仿真技术来落实。目前, 虚拟仿真技术在医疗、

收稿日期: 2022-04-14

\* 通信作者: 关丽萍, E-mail: glp730@163.com

基金项目: 2021 年浙江省虚拟仿真实验教学项目; 2022 年浙江海洋大学“海洋类高层次人才培养创新实践计划”工程项目

卫生、教育、可视化、制造业、建筑设计、远程操纵、娱乐等领域愈发广泛地被应用。由于新冠疫情在全球的持续影响,线上办公、足不出户的生产生活方式逐渐兴起。比如,对于想要去游历名山大川、体验各地风土人情却无法出行者来说,VR 借助云计算技术,同时充当导航软件、导游的角色,让用户真切地感受到世界各个旅游胜地的风光。

药物合成主要针对的是有机化合物,关键技术是药物的结构修饰,即筛选治疗疾病的药物中有效、活性高的化学结构并放大生产以及对合成路线的不断改进,旨在节约原料、减少工业污染物的排放,最大限度地保障员工的安全与健康,实现“绿色化学”与可持续发展。操作人员的熟练程度,对技术的掌握情况也是影响药物品质的重要因素,反应温度、热量传递、反应时间……微小量变的累积,都会给纯度、产率带来重大影响,因此药企必须把控好每一个工艺参数、操作单元,才能实现在环保经济的基础上安全、高效地生产。比如在“酒石酸唑吡坦”的生产中,缩合反应中缩合剂的选择及加入量、在反应过程中的缩合温度及时间,均对酒石酸唑吡坦收率有较大影响。在后续的 Mannich 反应中,利用二甲胺合成获得较好效果,加入甲醛与胺的量对酒石酸唑吡坦的收率有较大影响,同时应注意对反应过程中温

度和时间的把控。

高效液相色谱法,简称 HPLC,是对药物进行含量测定的一种经典方法,记载于《中国药典》中。但由于高效液相色谱仪非常昂贵而且实验需要消耗大量溶剂(比如作为流动相的甲醇、乙腈等),很少有院校能让本科生接受相关培训并亲手操作高效液相色谱仪。得益于 VR 技术的问世,在“可见”的设备上学生可以进行操作,通过这种方式去了解该设备的工作原理,学习其操作流程,并且没有试剂的损耗,更重要的是,实验可以反复进行直至学习者满意<sup>[5-8]</sup>。

通过虚拟仿真技术,实验者不仅可以观看仪器整体,还可局部放大,观看细节,基本可以取得与在实地观察一模一样甚至更好的效果。虚拟现实技术可将微观世界可视化,见微知著,架起宏观与微观的桥梁。比如通过对作为先导化合物的化学分子进行模拟和放大,让研究者能够肉眼观察并感知日常生活中不可见的原子分子世界;对于人体内作为药物作用靶点的分子如蛋白质,研究者通过可视化操作模拟出它的结构和大小,从而研究先导化合物能否与底物蛋白发生匹配或对接。美国科研工作者把这种应用 VR 技术的方法称为“分子入位”研究法,它能帮助研究人员从结构上判断一个化合物能否成为药物这件事变得更加容易(图 1)。

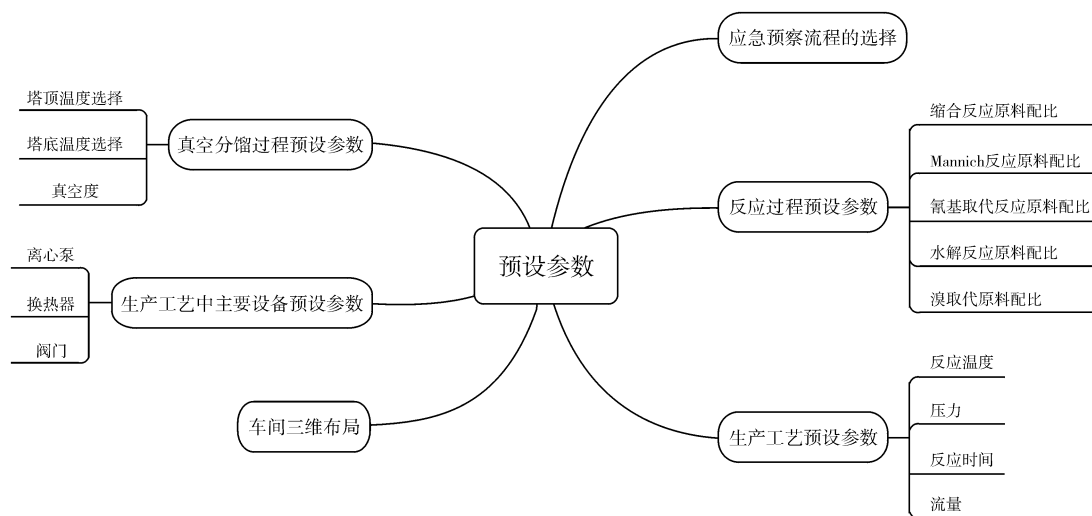


图 1 酒石酸唑吡坦工艺制备仿真实验软件中主要预设参数

## 2 传统实验与虚拟仿真实验教学的对比

### 2.1 传统实验教学的弊端

目前传统实验教学存在的问题有实验周期长,有些实验毒性大、要使用易燃易爆药品、危险性高,实验仪器昂贵、数量有限。由于平台、空间、经费、设备等的局限性,往往 4~5 个人甚至更多学生

被分为一个小组,无法让每个学生充分参与实验。且过程以教师为主导,学生只拘泥于课本知识,实际操作能力差。枯燥乏味的理论课让大部分学生都只是被动接受知识,完全靠死记硬背与期末突击,无法真正掌握核心技术。传统实验教学需要宽敞的实验教室、大量药品试剂、实验动物以及精密的仪器设备等,成本高、耗资大。

## 2.2 虚拟仿真实验系统的优势

虚拟仿真实验系统可以反复操作且具有共享性,节约了实验成本,学生还可以随时登录系统进行练习,反复操作。在一定程度上虚拟仿真实验也能减少甚至避免有毒有害药品对学生造成的危害,提高了实验的安全性。学生在虚拟环境中开展实验,甚至可以完成由于真实场景不具备条件而难以实施的实验。虚拟仿真技术给教学带来很大便利,在发展和构建学生的科研思维和创新能力的提高、提高实验教学实践性方面具有重要意义<sup>[9-10]</sup>。

## 3 虚拟仿真技术在教学上的应用——以“酒石酸唑吡坦”为例

酒石酸唑吡坦是一种非苯二氮卓类镇静催眠药,商品名为思诺思(Stilnox),化学名为 2-(4-甲基苯基)-N,N,6-三甲基咪唑并[1,2- $\alpha$ ]吡啶-3-乙酰胺酒石酸盐<sup>[11]</sup>。

## 3.1 唑吡坦制备

唑吡坦可选择性作用于苯二氮卓结合位点 BZ1 ( $\omega_1$ ) 亚型,增加 GABA ( $\gamma$ -氨基丁酸) 对 GABA 受体亲和力,使氯离子通道开放引起细胞膜超极化,进而抑制神经元放电,从而产生中枢神经抑制作用。对原发性失眠、抑郁症、精神病引起的失眠均有显著的疗效,有停药后不反弹、毒副作用小、无呼吸抑制等优点。传统的方法是以对甲基苯乙酮为起始原料合成唑吡坦(图 2),该合成路线的缺点是反应路线较长、收率低、反应条件苛刻,使用了剧毒物氰化钠、致癌物甲醛,而且产生酸性气体,对人员和环境存在安全隐患;使用过量的二甲胺增加了生产成本,造成了大量的原料浪费,缺乏市场竞争力。虚拟仿真技术避开了致癌、剧毒及环境不友好试剂的使用,绿色环保化程度大大提高,而且“试错”成本小,方便研究人员探索最优生产路线,有一定的经济效益<sup>[12]</sup>。

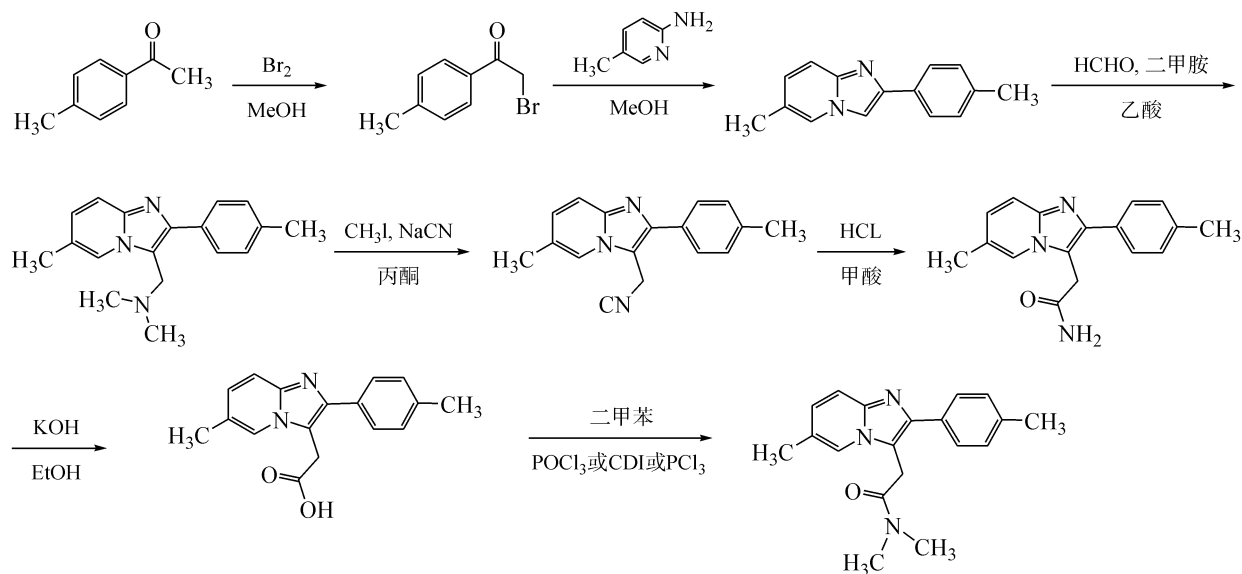


图 2 唑吡坦的合成路线

## 3.2 具体实施

该项目能够让学生了解主要的生产车间组成、布局、主要生产设备、清洁区与非清洁区的划分与区别等。在事故模拟处理方面,当遇到反应釜温度过高、物料泄漏等故障问题时,学生能够提前模拟实际操作时可能出现的事故,掌握应对方法。

以游戏闯关模式进行学习,学生可以自行选择操作工、车间主任、QA、QC 等不同角色,以多种模式(即单人或多人协作闯关)进行,让学生熟悉制药企业中不同岗位的职责,通过体验不同角色,并参与分工与合作,培养学生的团队意识。在身临其境、自

主、多次观摩和练习下,使学生掌握核心知识,培养其操作能力,大大提升医药专业的实操效果。

在仿真模拟实验过程中,学生可以充分了解酒石酸唑吡坦的合成工艺和流程及合成过程中的注意事项,进一步总结仿真实验中的经验,通过反复演练,使自己的产物纯度越来越高,以此激发学生的兴趣和学习积极性。了解主要设备的外部形状、内部结构、工作原理、反应物料在设备中的流动、传热、传质等“三传一反”内容,让学生对化工原理基本概念、化学反应中的热力学、相平衡有一定认识。让学生了解工艺生产流程及事故对应方法,培养学生的

应变能力以及安全意识<sup>[13]</sup>。

项目充分展现了最初的化工原料,经过多个单元操作,即经历了一系列复杂的物理与化学变化,形成了原料药,再经过质量检测、控制、处理;然后压片、包衣(即制成一定剂型),最终的成品进入市场流通的过程。从洁净区的无菌操作,到生产记录、指令单的准确、完整性,再到自动化、智能化的生产线,以及每一台仪器设备的运作,这些过程并不是让学生走马观花地参观浏览,而是每一处细节都能淋漓尽致地展现在学生面前。

项目旨在让学生在在学习中进一步熟悉并掌握合成酒石酸唑吡坦的原理等相关专业知识(图 3);深

刻了解药厂环境下可能会出现各种情况;提前适应在工厂环境下的实验操作,增加自身经验;通过仿真模拟实验与工厂实习相结合,进一步提高毕业生的技能水平,以适应将来可能面对的工作环境。项目构建了“教室-实验室-工厂”三位一体的布局模式,即“将工厂搬进学校”。在理论与实践、室内与现场、教学与科研的“三结合”基础上,以药学基础知识、虚拟仿真实训、现场实践操作三个训练层次为核心,按照镇静催眠药酒石酸唑吡坦的工艺制备流程,建立虚拟仿真实验平台,充分融合了桌面式虚拟实验、沉浸式仿真训练、亲历式互动实训三种实验实训教学模式,切实提高学生的实践能力与创新能力<sup>[14]</sup>。

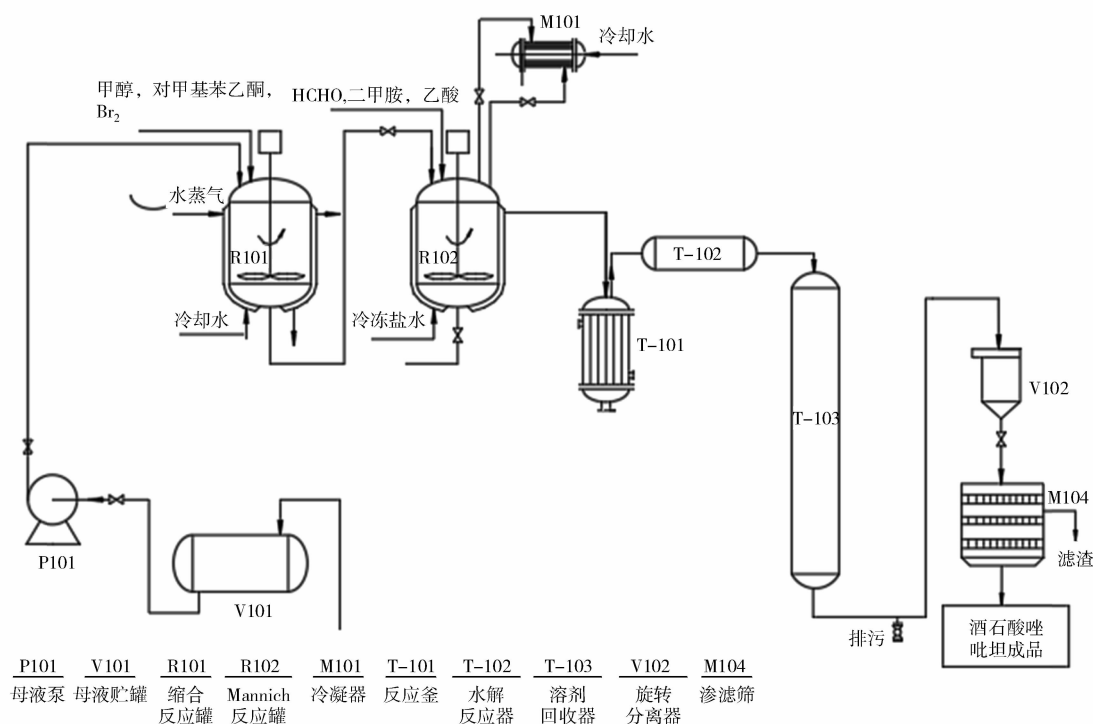


图 3 酒石酸唑吡坦制备的工艺流程

#### 4 基于时代背景下虚拟仿真实验发展

信息技术的飞速发展是虚拟仿真实验系统在建设和应用上强有力的技术支撑,未来虚拟仿真会成为新一轮教学改革下高校实践与教学的大趋势<sup>[15]</sup>。

为应对突发的新冠疫情,高校不得不将生产实习教学阵地转移到线上,对疫情背景下的线上实习教学模式进行探索。虚拟仿真技术的应用既免去了学生奔波往返的不便,还能保证学生在疫情期间的

正常学习。

相对于传统的工业实操、产品设计与展示、厂房占地与规划等,虚拟现实技术所能实现的价值是传统方式无法企及的。虚拟工业仿真系统能够对生产环境进行全局三维构建,将声音乃至味道、场景布置、仪器设备等高度还原,用户能在各个全景环境中实现自由漫游、“翱翔”,就像设身处地在真实厂房中一样(图 4)<sup>[16-17]</sup>。当然,虚拟仿真实验并不能完全替代实训教学,二者有机结合,方能收到良好的教学效果。

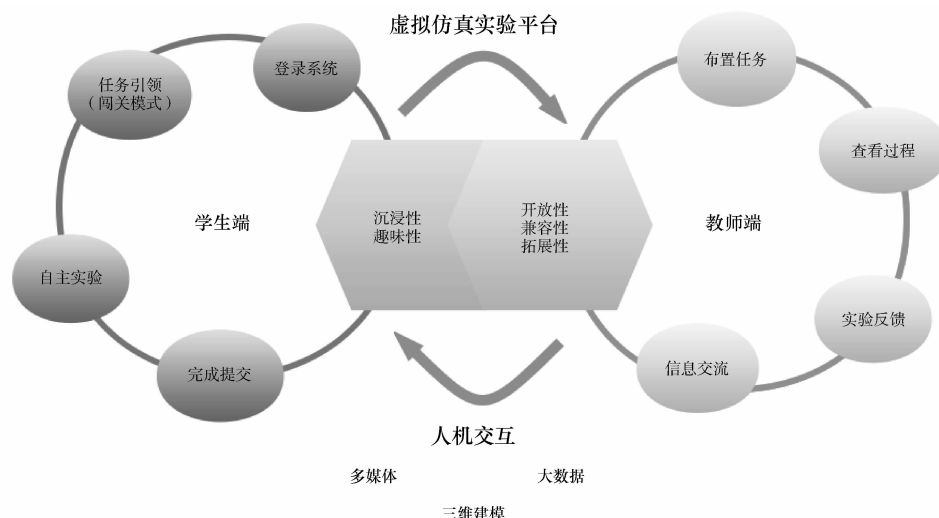


图 4 虚拟仿真实验平台示意

学生能够多终端登录,不受时间地点限制。虚拟仿真教学中心能在笔记本、平板、智能手机等多媒体设备上运行,学生与教师都能随时随地上网、查看、修改虚拟仿真教学中的内容。现代大学生群体主要为“00 后”,相比传统的教学方式,他们更容易接受新兴技术带来的改变。融合了“互联网+”“智能+”的云端教学成为世界高等教育的发展趋势,多学科间交叉融合也将推动各行各业的发展,给人们的生活带来革命性的变化。

#### 参考文献

- [ 1 ] 李福荣,李炳龙,王蕾,等. 虚拟仿真技术在药物化学实验教学中的应用探索[J]. 卫生职业教育,2021,39(15):79-81.
- [ 2 ] Liu Juan. Application analysis of virtual simulation training platform in practical teaching[J]. *Journal of Physics: Conference Series*,2021,1961(1):11-13.
- [ 3 ] 吕晓庆. 药物化学虚拟仿真实验教学的构建与探索——以嘉兴学院为例[J]. 嘉兴学院学报,2018,30(6):136-140.
- [ 4 ] Wang Yong. Discussion on the application and development strategy of virtual simulation technology in practical teaching in higher vocational education [J]. *Digital Communication World*,2021,2:191-192.
- [ 5 ] 周竞成. 酒石酸唑吡坦的合成工艺研究[J]. 天津药学,2002,14(1):69-70.
- [ 6 ] 赵立斐,于东晓,郭秀梅,等. 虚拟仿真技术在高职院校实训教学中的应用实践[J]. 山东畜牧兽医,2022,43(3):60-62.
- [ 7 ] 张丹丹,陈思源,刘慧,等. 药物化学课程 CBL 教学中复合型案例的构建[J]. 药学教育,2021,37(5):49-53.
- [ 8 ] 何秋伶,徐涛,盛清,等. 基于虚拟实验平台的天然药物化学教学模式探讨[J]. 教育教学论坛,2019(3):273-276.
- [ 9 ] 侯艳丽. 虚拟仿真实验在医学实验教学中的应用与分析[J]. 卫生职业教育,2021,39(19):118-119.
- [ 10 ] Beck D. Special issue: Augmented and virtual reality in education: Immersive learning research [J]. *Journal of Educational Computing Research*, 2019, 57 ( 7 ): 1619-1625.
- [ 11 ] 赵建宏,关禹,廖凡,等. 酒石酸唑吡坦的合成新工艺[J]. 中国医药工业杂志,2017,48(12):1726-1730.
- [ 12 ] 廖凡,关禹,黄文武,等. 酒石酸唑吡坦的绿色合成工艺研究[J]. 中国药物化学杂志,2018,28(1):39-42.
- [ 13 ] 牛娇红,方琰崑,何伟,等. AI 在 5G 行业专网的应用场景和使能技术[J]. 移动通信,2022,46(2):61-66.
- [ 14 ] 薛莹雪,张慧锋,韩丽琴,等. 虚拟仿真实验教学平台在药学专业创新创业人才培养中的应用[J]. 吉林医药学院学报,2020,41(6):473-474.
- [ 15 ] Li Yuanguo. Application research of virtual reality technology in film and TV creation [C]//. proceedings of 2019 international conference on humanities, cultures, arts and design (ICHCAD 2019). Proceedings of 2019 International Conference on Humanities,2019:630-633.
- [ 16 ] 陈晨,沙琨,王锦秀,等. 智慧教学环境中云化虚拟现实技术的部署及应用场景研究[J]. 中国数字医学,2022,17(2):26-29.
- [ 17 ] 唐光艳. 大数据视角下的虚拟现实产学研平台构建研究[J]. 科技与创新,2021(24):41-42,45.