

人工智能嵌入《药物代谢》课程的情境化教学改革探索

康玉, 王极可

浙江大学药学院, 浙江杭州

DOI: 10.62836/jer.v4n7.1299

摘要: 药物发现是多目标优化任务, 这为人工智能 (AI) 技术在处理多模态复杂数据关系上提出了关键挑战。《药物代谢》作为药学及临床医学核心课程, 具有机制复杂、数据量大且个体差异显著等特点。传统教学模式往往侧重于静态知识点的灌输, 学生难以建立从分子结构到体内过程再到临床效应的动态认知链条。将AI嵌入课程教学已成为提升教学质量的关键路径。本文旨在通过引入AI技术情境化教学改革探索, 针对《药物代谢》课程构建“可视化、交互性、个性化”的沉浸式学习生态, 并以课程教学中关于药物代谢酶功能研究这一主题进行详细阐述。

关键词: 人工智能; 药物代谢; 多目标; 情境化

Exploring the reform of situational teaching through the integration of artificial intelligence within the “Drug Metabolism” course

Yu Kang, Jike Wang

College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang

Abstract: Drug discovery represents a complex endeavor in multi-objective optimization, presenting a formidable challenge for artificial intelligence (AI) in managing intricate multimodal data relationships. “Drug Metabolism” is a fundamental course in pharmaceutical sciences; it is quite complicated in mechanisms of action, datasets complex, as well as individual variances. The common teaching model of this course focuses on the static knowledge of this course, which is bad for the students to form a whole picture from molecular structure to clinical outcomes. Nowadays, advanced AI approaches has emerged as a pivotal strategy for enhancing educational quality in pharmacy. In this work, we examine the reformation of context-driven teaching through the adoption of AI technology, aiming to develop an immersive learning ecosystem that is “visual, interactive, and personalized” for the course “Drug Metabolism.” A detailed exploration of the functions of drug metabolism enzymes will be a focal point of the course instruction.

Keywords: artificial intelligence; drug metabolism; multi-objective optimization; immersive learning

*作者简介: 康玉, (1984.12-), 女, 汉族, 甘肃兰州人, 博士, 副教授, 研究方向: 药物分析。

1 引言

人工智能 (Artificial Intelligence, AI) 作为计算机科学的热点分支学科, 其起源可追溯到1950年代, 由艾伦·图灵提出了“图灵测试”这一概念, 引发人们思考什么是机器的智能[1]。当前, AI技术迎来第四轮浪潮的发展机遇期, 已经在非常多的通用场景中开始展现出令人惊喜的表现, 并引入了包括物理化学生物在内的多门自然科学学科, 加速了相关领域的研究发展。特别是作为多学科交叉特征明显的药学研究领域, 海量的生物医药大数据信息结合深度图神经网络、大模型等新一代 AI技术, 为该领域的研究带来了极大生命力, 已深入到药物发现全流程的各个阶段。药物发现的核心问题是一个多目标优化问题, 这意味着, 以深度学习为代表的AI技术需要针对药学学科中频繁涉及的多模态复杂数据关系问题进行持续研究。这其中最具代表性的学科之一, 就是药物代谢学。

药物代谢是指药物 (外源性分子) 进入生物体内后, 与体内内源性物质发生相互作用而产生的一系列复杂的结构功能变化过程, 通常包括吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 等步骤, 该过程由一系列药物代谢酶所介导。因此, 药物代谢是数学、物理、化学、生物、信息学等多学科交叉的重要学科。药物代谢学有着公认的特征难点。首先, 药物代谢酶的亚型多、结构功能极度复杂, 其酶活性易受分子间互作诱导或抑制, 从而产生不可预测的相互作用。这说明该问题不是一个 pairwise 问题, 而是一个多体相互影响的网络问题。因此, 该研究过程往往涉及多变量耦合影响, 极大加重了问题的复杂程度。更进一步地说, 不同物种间甚至同一种群内的酶谱组成均有不同, 从而导致机制种属与个体差异巨大, 对于构建模型的外推能力提出了很大的要求。基于上述原因, 传统的《药物代谢》课程教学中, 一般都是进行基础知识的灌输和背诵, 很难通过有效方式, 真正从经验性教学拓展至科学性教学。笔者从事《药物代谢》课程教学的过程中, 近年来已经将一半课时演进为专题讨论, 但仍有一半课时必须进行理论基础知识

的讲授, 讲授过程中发现学生兴趣和专注度显著不及专题讨论课程部分。

随着药学教学与AI技术的进一步融合, 《药物代谢》课程应作为教学改革的重点课程展开探索。其课程内容中存在的理论枯燥、从微观到宏观跨越大、临床情境难以真实再现等难点, 应通过AI技术的深度嵌入, 分课程内容逐步构建情境化的个性教学模式, 进一步提升药学人才的培养质量。本文初步探索了针对药物代谢学科的多维教学改革思路, 并以药物代谢酶功能研究这一主题作为案例进行了详细阐述。

2 多维教学改革探索思路

2.1 情境化场景构建

情境化教学的关键在于还原真实科研与临床场景。笔者开设的《药物代谢与转运》课程中涵盖了来自计算机软件工程和临床医生教授的多视角内容, 基于近几年的教学现场反馈, 可构建三大核心情境模块:

2.1.1 沉浸式分子机制情境

基于笔者课题组自研的包含药物-代谢酶-基因-疾病的知识图谱, 可帮助学生使用并查询药物药物相互作用。例如, 在查询联合用药时, 自研知识图谱可以展示图谱路径, 清晰地竞争性抑制或诱导的具体分子机制。进一步地, 学生可通过可视化软件, 直观观察代表性药物分子的ADME过程中的结构变化和代谢产物, 特别是细胞色素P450 (CYP450) 酶系的催化反应微观机制。这些可视化手段将抽象的药理作用机制的文字叙述转化为更加生动的动态图表展示, 获得了学生的欢迎。传统教学中, CYP450酶系的多态性仅以文字或图表呈现, 学生难以理解其不同环境下的具体影响。通过深度学习模型, 可方便展示从基因序列到酶活性评分的映射过程, 直观呈现单核苷酸多态性如何改变酶蛋白结构及催化效率。

2.1.2 虚拟仿真实验情境

针对动物实验成本高、伦理限制多等问题,

基于国家虚拟仿真实验教学平台资源,开展虚拟药动学实验。通过构建基于真实基因组数据的虚拟患者库,学生可输入不同基因型(如CYP2C19慢代谢型、CYP2D6超快代谢型),AI实时生成该患者的血药浓度-时间曲线及潜在不良反应风险。AI可模拟不同生理状态(如肝肾功能不全、老年、儿童)下的药物代谢差异,学生可在虚拟环境中进行多次试错与参数优化,深入理解清除率、半衰期等关键参数的临床意义。

2.1.3 临床决策支持情境

模拟真实临床案例,利用AI大模型生成虚拟患者画像。学生可根据患者的基因型、合并用药史及生理指标,预测药物代谢相互作用风险,并制定给药方案。AI助手可即时反馈处方合理性,解析代谢酶抑制或诱导效应,强化学生解决复杂临床问题的能力。

2.2 实施路径

课程体系与教学方法的双重革新。在笔者主讲的研究生《药物代谢和转运》课程中,囊括了来自计算机专业学者和医院药剂科一线专家组成的授课团队。在保留经典药理学理论框架基础上,增设了AI相关专题介绍,如《大数据分析在药学ADME研究中的应用》,使学生掌握处理高通量代谢组学数据的基本技能,为后续专业学习奠定技术基础。同时,构建了自主研发的智能体驱动“真人教师+AI助教”协同教学机制。课前,由AI助教推送预习资料并收集疑问;课中,教师主导重难点讲解,AI辅助进行实时问答与案例推演;课后,AI基于作业数据生成个性化复习建议。我们也将课程思政融入智慧教学,强调合理用药的社会责任与伦理规范。和现在药学教学的常用方式一致,在本课程中也采用了“实训专题研讨”形式,并通过展示AI情景对话模拟精准用药和智能解析处方的实操场景。通过真实案例复盘,引导学生理解药物代谢研究在新药研发靶点发现、临床试验设计中的核心价值,促进知识迁移与应用能力提升。

2.3 评价体系优化

全过程数据驱动评价。在本课程中建立了基于AI的全过程评价体系。在过程性评价中,记录学生在虚拟实验中的操作轨迹、互动频率及错误修正过程,评估其探究能力与逻辑思维。在结果性评价中,不仅考核知识点记忆,更着重考察学生利用AI工具解决复杂药动学问题的综合能力。在增值性评价中,通过对比学生入学初期与期末的数据画像,量化其知识掌握度与技能提升幅度,确保评价的客观性与科学性。特别需要注意的是,应加强学生的AI通识教育,使其掌握基本的提示词工程(Prompt Engineering)及结果验证技能,从而实现人机协同而非简单的依赖。

3 以“药物代谢酶功能研究”专题为例的授课改革

3.1 专题教学目的

在当前AI技术已经广泛引入新药研发各个环节的大背景下,新一代AI技术有望为药物代谢酶家族的复杂功能研究带来革命性突破。药物代谢课程教学中,以药物代谢酶功能及其抑制剂研究为切入点,以自研的药物代谢酶体系与底物相互作用预测模型评估和相关创新算法开发为例,可以帮助学生系统了解AI在药物代谢酶研究中的实际应用,重点关注医药数据的处理和问题分析。引导学生从数据和统计的角度去看待药物代谢研究中存在的问题,促进针对药物设计场景的问题建模以及高效算法的开发,从而提高创新药物的研发效率。

3.2 专题方法创新

基于AI方法预测CYP450抑制剂。在人体中已经鉴定出30多种细胞色素P450(CYP450)等同物,其中6种(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4和3A5)代谢了超过90%的药物。CYP450酶的抑制可能导致其底物的消除减少和/或代谢途径的改变,这是不良药物-药物相互作用的主要原因。近年来,一些药物如米贝地因其对CYP450的抑制作用而被从市场上撤回。因此,在药物发现的早期阶段识别不良的

CYP450抑制作用非常重要。可以通过传统的单一底物检测法、带有重组人CYP450的荧光探针检测法,以及基于多种探针底物的N-in-one检测法等不同实验技术来检测药物对不同CYP450等同物的抑制作用。相比于传统的单一探针底物方法,N-in-one检测法更加高效,但仍存在一些缺点,如探针底物之间的潜在相互作用以及探针底物检测的复杂性。此外,实验检测方法成本高昂且耗时。因此,开发准确的理论模型来预测CYP450抑制作用非常值得推广。近年来,研究者已经使用各种机器学习方法开发了理论模型,用于CYP450抑制作用的计算机辅助预测,基础是大规模的CYP450抑制体外筛选数据。

本课程通过引导学生评估集成学习是否能比深度学习在相对较大的CYP450抑制数据集上取得更好的性能,来启发学生了解和理解蛋白-配体相互作用预测模型的构建方法,从而加深对于CYP450酶系工作机制的理解,而非仅仅是现有工具的使用者。同时,针对药物代谢酶这一庞大家族,从分子结构、表型、细胞、组学、适应症等多模态数据进行切入,结合数据量和数据质量,判断出可用的分析模型加以验证。

在课前,拟从两个具体问题作为起始,帮助学生熟悉授课内容并且思考其中呈现的关键问题。问题的设置以具体任务为导向,但又涵盖了AI技术当中的通用关键技能知识点。这两个问题分别是:如何高效收集和清洗数据?如何划分数据集,构建不同类型的机器学习、深度学习模型?笔者通过这两个问题,帮助学生更好的掌握数据整理的方法,并基于对于问题的理解,实现数据和知识的深度融合,而非仅仅是机械的接受数据分类的结果。要求学生完成的实践流程如下:

(1) 数据源广泛收集:从公开数据库如PubChem[2]、ChEMBL[3]、BindingDB[4]等大型化合物活性数据库中下载相关数据。从文献中手工或自动提取相关数据。整合来自制药公司、研究机构等内部的专有数据源。

(2) 数据预处理和清洗:去重:识别并删除重复或冗余的记录。标准化:统一化合物名称、SMILES、活性指标等,确保数据格式一致。错

误校正:检查并修正活性值、EC50、Ki等数据中的明显错误。缺失值处理:根据需要保留或删除含有缺失值的记录。单位转换:将不同单位的活性数据统一转换为相同单位。

(3) 数据质量控制:制定明确的数据质量标准,如活性阈值、实验方法要求等。

采用机器学习模型对数据进行异常值检测和过滤。人工审查抽样数据,核查数据准确性和完整性。

(4) 数据库构建和管理:建立结构化的数据库,使用关系型数据库或NoSQL数据库。设计合理的数据模型,包括化合物、活性数据、实验条件等。实现数据备份、版本控制、访问权限管理等功能。

(5) 数据集划分:训练集(Training Set):用于训练模型参数,通常占总数据的60%-80%。验证集(Validation Set):用于调整模型超参数,通常占总数据的10%-20%。测试集(Test Set):用于最终评估模型性能,通常占总数据的10%-20%。确保训练、验证和测试集之间没有重叠,数据分布也相似。

(6) 机器学习模型构建:

经典算法:线性回归/逻辑回归,决策树/随机森林,支持向量机,K近邻,朴素贝叶斯模型选择和超参数调优:网格搜索/随机搜索、交叉验证性能评估指标:准确率、精确率、召回率、F1值等。

(7) 深度学习模型构建:前馈神经网络(FNN)、卷积神经网络(CNN)、循环神经网络(RNN)、长短期记忆网络(LSTM)、注意力机制(Attention)、生成对抗网络(GAN)、模型架构设计。超参数调优:学习率、批量大小、epoch数等。正则化技术:dropout、L1/L2正则化。

(8) 模型评估和优化:在验证集上评估模型性能;分析模型的优缺点,进行特征工程和模型调整;在测试集上进行最终评估,确保模型的泛化能力。

作为浙江大学校企共建课程,该上述课程内容作为代表性案例使用,学生在课前完成相关案例阅读和简单思考启发题,在课上花1.5学时完成药物代谢酶数据的收集以及模型的构建,之后花0.5学时完成课程讨论。并激发学生拓展了解了在更广的范围中预测酶的功能分类的模型。这类基于分子转换器的多分类模型,用于预测酶委员会(EC)编号,可生

成的独特的Bert指纹提供了对酶催化反应的深入表征,有助于更好地理解酶学行为和催化过程。这些拓展研讨为化学生物学、合成生物学和药物代谢领域的创新应用带来了有价值的讨论,也开拓了学生的学习视野。

4 结语

人工智能嵌入《药物代谢》课程的情境化教学改革,并非简单技术的叠加,而是教育生态的重塑。通过构建沉浸式、交互式、数据驱动的教学情境,以期破解传统教学中的抽象难懂与实践脱节难题。未来,应持续优化智能算法与教学内容的深度融合,推动药学教育向智能化、精准化、个性化方向高质量发展,为医药强国建设培养具备数字素养的创新型人才。

参考文献

- [1] A. M. Turing. Computing Machinery and Intelligence. Oxford University Press on behalf of the Mind Association. 1950.
- [2] 美国国家生物技术信息中心(NCBI)[EB/OL].<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- [3] M. Davies, M. Nowotka, G. Papadatos, N. Dedman, A. Gaulton, F. Atkinson, L. Bellis, J. P. Overington, ChEMBL web services: streamlining access to drug discovery data and utilities, Nucleic Acids Research, 2015, 3(W1): W612-W620.
- [4] M. K. Gilson, L. Tiqing, B. Michael, N. George, H. Linda, C. Jenny. Bindingdb in 2015: a public database for medicinal chemistry, computational chemistry and systems pharmacology. Nucleic Acids Research, 2016(D1), D1045-D1053.

