

药剂学的多维突破：跨学科融合下的创新与转化

王露^{1▲}, 张赵阳¹, 陈华黎²

1. 重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆

2. 重庆医科大学药学院, 重庆

摘要: 药剂学正经历从“经验驱动”向“数据驱动”的范式转变, 这一转变源于跨学科融合, 其核心逻辑是追求药物递送精准化、治疗方案个性化及研发流程高效化。在技术创新方面, 计算药剂学通过多尺度建模与数据算法构建全链条研发体系; 分子药剂学借助无定形分散体、金属络合物、共晶体系等策略实现药物结构与功能的精准调控; 纳米递送系统历经三代迭代, 从被动靶向到主动精准递送, 在临床转化中展现出显著价值。教育领域也应相应革新, 通过重构培养目标、重组课程内容、创新实践模式, 培养跨学科复合型人才。通过技术创新、教育革新与临床转化的深度耦合, 推动药剂学在跨学科融合中实现高质量发展, 为精准医疗和个性化医疗奠定基础。

关键词: 药剂学; 跨学科融合; 技术创新 (计算药剂学、分子药剂学、纳米递送系统); 教育革新; 范式转变

Multidimensional Breakthroughs in Pharmaceutics: Innovation and Translation under Interdisciplinary Integration

Lu Wang¹, Zhaoyang Zhang¹, Huali Chen²

1. College of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing

2. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing

Abstract: Pharmaceutics is undergoing a paradigm shift from “experience-driven” to “data-driven”. This transformation originates from interdisciplinary integration, with its core logic being the pursuit of precision in drug delivery, personalization of treatment regimens, and the efficiency in research and development processes. In terms of technological innovation, computational pharmaceutics constructs a full-chain research and development system through multi-scale modeling and data algorithms; molecular pharmaceutics achieves precise regulation of drug structures and functions by means of strategies such as amorphous dispersions, metal complexes, and co-crystal systems; and nano-delivery systems have gone through three generations of iteration, evolving from passive

▲基金项目: 三位一体的药物人才培养体系研究 (项目编号2023YB147)。

作者简介/通讯作者:

张赵阳 (2003-), 男, 硕士研究生, 主要研究领域包括靶向递药系统及免疫调控机制研究等。

陈华黎 (1985-), 女, 博士、副教授, 主要研究领域包括药物递送系统和药学教育等。

王露 (1985-), 女, 博士、讲师、硕士生导师, 主要研究领域包括纳米载药系统构建与肿瘤治疗、淋巴结靶向递药系统及免疫增强效应研究等。

targeting to active and precise delivery, thus demonstrating significant value in clinical translation and application. The field of education should also undergo corresponding innovations. By reconstructing training objectives, reorganizing curriculum content, and innovating practice models, interdisciplinary and compound talents can be cultivated. Through the in-depth coupling of technological innovation, educational reform, and clinical translation, pharmaceutics can achieve high-quality development in interdisciplinary integration, laying a foundation for precision medicine and personalized medicine.

Keywords: Pharmaceutics; Interdisciplinary Integration; Technological Innovation (Computational Pharmaceutics, Molecular Pharmaceutics, Nano-delivery Systems); Educational Reform; Paradigm Shift

1 引言：学科范式转变的内在逻辑

药剂学作为连接药物研发与临床治疗的核心桥梁，其发展始终与科学技术进步和临床需求升级紧密交织。近年来，随着计算技术、分子生物学、材料科学等多学科的深度渗透，这一传统学科正经历从“经验驱动”向“数据驱动”的根本性范式转变，其内在逻辑植根于对“药物递送精准化”、“治疗方案个性化”、“研发流程高效化”的追求与突破。传统药剂学发展长期依赖经验性探索，从早期基于剂型改良的制剂工艺优化（如片剂、注射剂的稳定性提升），到依赖动物实验与临床试验的疗效验证，研发周期长、试错成本高、个体差异适配不足等问题始终制约着学科发展。例如，难溶性药物的生物利用度提升、化疗药物的全身毒性、跨血脑屏障递送效率低下等临床痛点，仅通过单一学科的技术迭代难以彻底解决。

而当代范式革新的核心驱动力，在于跨学科技术的协同融合：计算药剂学通过分子模拟、人工智能与药代动力学模型的整合，将“虚拟预测-实验验证”的闭环引入研发流程，使药物制剂的筛选与优化从“盲试”转向“精准设计”；分子工程技术通过对药物-载体相互作用的微观调控，实现了溶解度、稳定性、靶向性等关键性能的定向优化，打破了传统制剂对物理化学性质的依赖；纳米递送系统则借助材料科学的突破，从被动靶向到主动响应的技术升级，为突破生物屏障、实现“病灶精准释药”提供了全新方案。

这种转变的本质，是药剂学研究从“以制剂工艺为核心”向“以临床需求为导向”的回归——不再局限于“如何做出合格制剂”，而是聚焦“如何通过制剂创新解决临床未被满足的需求”。例如，针对肿瘤患者的化疗毒性问题，纳米脂质体可有效降低心脏毒性，如60岁以上弥漫大B细胞淋巴瘤患者中，接受非聚乙二醇化脂质体多柔比星（NPLD）治疗后，左心室射血分数（LVEF）降至<55%的比例仅8%，远低于游离多柔比星对照组的22%[1]；946例非霍奇金淋巴瘤患者回顾性分析也显示，NPLD治疗组主要心脏毒性事件发生率仅5%，游离多柔比星组历史发生率达15%-20%[2]。此外，针对儿童用药依从性差的难题，口味掩蔽技术与可分剂量制剂使服用依从性从55%提升至82%。这些突破印证了范式转变的核心逻辑：以多学科技术为工具，以数据为决策依据，最终实现“药物-患者-临床场景”的精准匹配。

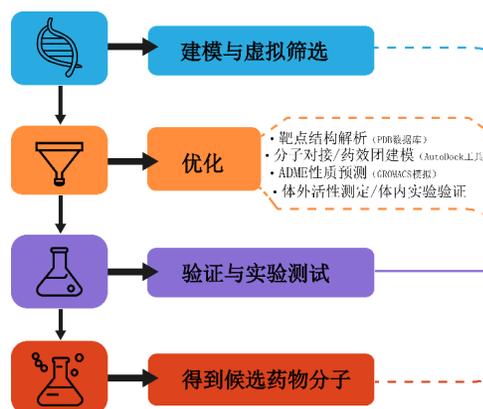


图1. 计算机辅助药物设计（CADD）的基本流程

在此背景下，技术创新、教育革新与临床转化的深度耦合成为必然。技术突破需要跨学科人才落地，人才培养需要对标临床需求，临床转化则反向推动技术迭代——这一动态平衡的系统，构成了药剂学范式转变的完整生态，也为学科实现跨越式发展提供了底层逻辑支撑。

2 技术创新的协同演进路径

2.1 计算药剂学：从虚拟预测到临床落地

在药剂学从“经验驱动”向“数据驱动”的范式转变过程中，计算药剂学作为新兴交叉学科，通过图1所示的计算机辅助药物设计（CADD）基本流程发挥着关键作用。如图1所示，这一技术流程完美诠释了计算药剂学的核心方法论，通过整合多尺度建模与数据驱动算法，构建了“分子模拟-制剂筛选-体内预测”的全链条研发体系，其核心突破体现在三个层面：分子层面、制剂层面和临床层面。在分子层面，分子动力学（MD）模拟能够解析API与辅料的相互作用机制，比如通过模拟API与聚合物的氢键结合能，可预测ASD的结晶倾向，当结合能处于特定范围时，ASD在一定储存期内无明显结晶，稳定性显著提升[3]。制剂层面，机器学习算法实现辅料组合的智能筛选，某研究通过随机森林模型分析1200组历史数据，成功预测出3种新型促渗透辅料组合，使难溶性药物的溶出度提升40%，且预测误差 $<8\%$ [3]。临床层面，PBPK模型实现“体外-体内”桥接，对多种高渗透性药物的结肠吸收预测显示，GastroPlus软件的预测准确率达85%以上，为缓释制剂的给药间隔设计提供量化依据[4]；IVIVC被FDA等监管机构鼓励用于固体剂型，尤其是缓释制剂，以支持生物等效豁免，从而减少体内生物等效性研究的数量[5]。然而，该领域仍面临挑战：脂质体等复杂体系的动态组装过程模拟误差仍较大，需开发更精准的力场参数；PBPK模型对低渗透性药物的预测性能较差，需整合肠道转运时间、酶活性等生理参数进一步优化。

计算药剂学通过整合人工智能、多尺度建模、量子力学模拟和基于生理的药代动力学（PBPK）

建模等技术，为药物研发提供了新的范式。例如，欧阳德方教授开创的“计算药剂学”将人工智能和多尺度建模技术应用于药物制剂研究，推动了药物递送系统的智能化和数字化发展[6]。此外，计算药剂学在药物研发中的应用已取得显著进展，如分子动力学模拟揭示了原子行为，为药物设计提供了重要见解；量子计算降低了模拟蛋白质-药物相互作用的计算成本；AI和机器学习加速了药物发现和个性化医学。

尽管计算药剂学在药物研发中展现出巨大潜力，但仍面临数据不足、数据共享困难、模型解释性复杂等挑战。未来，随着计算方法的进一步发展和跨学科合作的加强，计算药剂学有望在药物研发中发挥更大的作用。

2.2 分子药剂学：结构-功能的精准调控

在分子药剂学领域，结构与功能的精准调控是推动药物性能优化和临床效果提升的核心环节。通过对药物分子微观结构的精细设计与调控，能够针对性地改善药物的溶解度、稳定性、生物利用度等关键理化性质及生物学行为，为解决临床用药中的诸多难题提供了有效途径。目前，研究中已发展出多种较为成熟的分子调控策略，这些策略从不同角度利用分子间相互作用或化学结合方式，实现了对药物结构与功能的精准匹配。

无定形分散体作为一种重要的调控策略，其核心原理是将药物活性成分（API）与适宜的聚合物（如聚乙烯吡咯烷酮PVP、羟丙甲纤维素HPMC等）通过特定工艺结合，形成无定形状态的分散体系。这种方式能够有效抑制API的结晶趋势，从而显著提高药物的溶解度——对于许多难溶性药物而言，结晶状态往往是导致其生物利用度低下的关键原因，而无定形状态由于分子排列的无序性，更易与溶剂相互作用，加快溶解速率。不过，药物与聚合物之间的相互作用强度对体系的性能有着至关重要的影响。借助PC-SAFT与化学势梯度模型结合的理论分析方法，研究发现药物与聚合物结合作用存在明显的“双重效应”：当结合能处于相对较低范围时，API溶解速率虽相对较快，但因结合作用较

弱，分子易在溶液中重新聚集、结晶，影响药效持续发挥；而结合能处于较高水平时，较强相互作用可维持体系稳定性、减少结晶，不过也可能使药物释放速率减慢，对起效速度产生影响[7]。因此，在实际应用中，无定形分散体策略需要精准平衡药物溶解速率与稳定性之间的关系，通过筛选合适的聚合物类型、调整二者的比例及制备工艺，实现既快速溶解又稳定发挥药效的目标，目前该策略已在多种难溶性药物的制剂开发中得到应用，显著改善了药物的体内吸收效果。

金属络合物策略则是利用金属离子（如 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Fe^{3+} 等）的配位特性，与药物分子形成稳定的络合物结构，进而优化药物分子的构象，增强其与生物靶点的亲和力。金属离子的引入能够通过配位键改变药物分子的空间结构，使其更易与靶点蛋白的活性位点匹配，从而提高结合特异性和强度。以四环素类药物为例， Pd^{2+} 与四环素、多西环素形成的络合物，对耐药菌株的抗菌活性分别是游离四环素的16倍、游离多西环素的2倍，这类络合状态能影响药物生物利用度并增强对核酸的亲和力，显著提升抑菌活性[8]。另外，头孢曲松可与 Zn^{2+} 形成 $[\text{Zn}(\text{CFX})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 络合物，红外光谱显示其 β -内酰胺环 $\text{C}=\text{O}$ 峰偏移，证明配位键改变药物构象，该络合物对肺炎链球菌的抑菌圈直径达16mm/mg，远高于游离头孢曲松的5.8mm/mg，且能减轻游离药物导致的大鼠肝损伤，体现出对药物性能的全面优化[9]。不过，该策略在临床应用中仍需重点关注金属离子的体内代谢过程和潜在毒性问题——不同金属离子在体内的代谢途径、蓄积部位及毒性阈值存在差异，需要通过严谨的药代动力学研究和毒理学评价，选择安全性高、代谢路径明确的金属离子，并控制其在络合物中的比例，以确保药物在发挥高效治疗作用的同时，避免产生额外的毒副作用。

共晶体系策略通过药物活性成分（API）与特定共晶形成剂（如烟酰胺、水杨酸等）之间的分子间相互作用（包括氢键、 π - π 堆积作用、范德华力等），构建具有新型晶体结构的共晶体系。这种分子水平的精准调控能够显著改善药物的关键理化性

质，包括稳定性、溶解度、引湿性和熔点等。以抗癫痫药物卡马西平（CBZ）为例，其纯品水溶解度低（仅2mg/mL）且机械性能差，研究者选取烟酰胺、水杨酸等6种共晶形成剂，通过溶液法制备出6种CBZ共晶。这些共晶借助CBZ酰胺基团与共晶形成剂间的强氢键构建稳定结构，多数共晶水溶性和溶出速率提升，如CBZ-NIC水溶解度约为纯CBZ的3.5倍，除CBZ-HPE外的共晶溶出速率平均提高3-4倍，部分还改善了机械柔性[10]。类似地，加巴喷丁与水杨酸形成的共晶通过 π - π 堆积等相互作用，使溶解度提升达8倍，为临床治疗提供了更优的给药方案[11]。然而，该技术的产业化应用仍面临多重挑战：首先，共晶形成剂的筛选需要综合考虑与API的相容性、安全性以及工艺可行性；其次，制备过程中对温度、溶剂体系、结晶条件等关键参数的精确控制要求极高；此外，共晶产品的长期稳定性评估和规模化生产工艺开发仍需深入研究。这些因素共同制约着共晶技术在更广泛药物开发中的应用进程。

分子药剂学通过结构-功能的精准调控，实现了药物性能的优化和临床效果的提升。无定形分散体、金属络合物和共晶体系等策略在提高药物溶解度、稳定性、靶向性和治疗效果方面具有显著优势，但其在实际应用中仍面临诸多挑战，如稳定性控制、制备工艺复杂性、安全性评估等问题。未来，随着多学科交叉融合和新技术的发展，分子药剂学有望在药物研发和临床应用中发挥更大的作用。

2.3 纳米递送系统：从被动靶向到主动精准递送

纳米递送系统的发展历经三代技术迭代：第一代借助“高通透性和滞留效应（EPR）”实现肿瘤被动靶向；第二代通过表面修饰靶向配体（如抗体、肽段）达成主动识别；第三代结合刺激响应释放（pH、温度、酶）实现“靶向-释药”双控。从三代技术的临床转化进程来看，成熟度较高的技术主要集中在第一代和第二代，第三代技术中亦有部分已成功迈入临床应用阶段。

2.3.1 第一代：基于EPR效应的被动靶向技术

在第一代基于EPR效应的被动靶向技术中，EPR效应（高通透性和滞留效应）是纳米药物实现肿瘤被动靶向的核心机制，其原理源于肿瘤组织与正常组织在血管结构和功能上的显著差异：肿瘤细胞的快速增殖会诱导大量新生血管生成，这些新生血管的内皮细胞间隙较大（通常为100-1000nm），且血管壁缺乏完整的基底膜和有效的淋巴引流系统，通透性显著高于正常血管。当脂质体、白蛋白纳米粒等纳米载体（粒径多在10-200nm）随血液循环到达肿瘤部位时，会通过血管壁的缝隙渗透至肿瘤组织间隙；同时，由于肿瘤组织的淋巴回流受阻，纳米载体无法及时被清除，从而在肿瘤部位形成持续滞留，实现药物的被动富集[12]。

这种依赖肿瘤微环境自身特性的靶向方式，无需对载体进行额外修饰，因此成为目前临床转化最成熟的纳米递送机制之一。以阿霉素脂质体（Doxil）为例，其凭借约100nm的粒径，能通过EPR效应在肿瘤组织高效蓄积，相比传统阿霉素制剂减少了药物向心脏等正常组织的分布，显著降低心脏毒性；紫杉醇白蛋白纳米粒（Abraxane）则借助白蛋白载体的纳米尺度（约130nm），通过EPR效应提高肿瘤组织药物浓度，同时避免了传统紫杉醇制剂中Cremophor EL增溶剂引发的过敏反

应，在乳腺癌、非小细胞肺癌等疾病治疗中展现出显著优势。

表1为基于EPR效应的被动靶向纳米药物临床应用进展，进一步印证了该技术的成熟度与临床价值。这些临床应用案例表明，基于EPR效应的被动靶向技术通过优化药物在肿瘤组织的选择性分布，在提高治疗效果的同时降低了系统毒性，为纳米递送系统的临床转化奠定了重要基础。

2.3.2 第二代：表面修饰靶向配体的主动识别技术

表面修饰靶向配体的主动识别技术作为纳米递送系统的第二代核心策略，通过在脂质体、聚合物纳米粒等载体表面修饰抗体、多肽等靶向配体，借助“配体-靶点”的特异性识别机制，精准锚定病变细胞或组织过表达的抗原、受体，实现了药物递送从“被动富集”到“主动寻靶”的跨越，显著提升了靶向性与治疗效率，目前已在临床转化中展现出明确潜力。纳米载体作为药物的“运输舱”，可包裹化疗药、基因药物等载荷（payload）；靶向配体则是“导航系统”，常见配体类型丰富多样，应用场景各有不同。像单克隆抗体（mAb）里的抗HER2抗体，可用于乳腺癌、胃癌等HER2受体相关疾病；抗体片段（Fab/scFv）中的抗EGFR Fab片段，适配结直肠癌、肺癌等EGFR受体相关病症；多肽类的RGD肽，能实现实体瘤血管靶向。

当前，多款抗体修饰纳米载体已进入临床阶

表1. 基于EPR效应的被动靶向纳米药物临床应用进展

纳米药物名称	主要成分	获批时间	适应症	临床优势
Doxil® (阿霉素脂质体)	阿霉素、聚乙二醇化脂质体材料	1995年	卵巢癌、多发性骨髓瘤、卡波西肉瘤等	增强肿瘤靶向，降低心肌毒性，减少化疗心脏损伤风险
Abraxane® (紫杉醇白蛋白纳米粒)	紫杉醇、人血白蛋白	2005年	乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌等	增强肿瘤靶向，无传统增溶剂相关过敏，用药安全性显著提高
Marqibo® (脂质体长春新碱)	长春新碱、脂质体	2012年	费城染色体阴性淋巴瘤、白血病	延长药物作用时间，减少频繁给药负担
Onivyde® (伊立替康脂质体)	伊立替康、脂质体材料	2015年	转移性胰腺癌	延长药物肿瘤滞留，降低腹泻等消化道毒性，患者耐受度提升
Vyxeos® (脂质体柔红霉素+阿糖胞苷)	柔红霉素、阿糖胞苷、脂质体	2017年	急性髓系白血病	脂质体协同递送双药，提升肿瘤部位药物浓度协同效应，优化药物作用周期，增强白血病细胞杀伤效果
Apealea® (纳米微球紫杉醇)	紫杉醇、纳米微球	2018年	卵巢癌、腹膜癌、输卵管癌	促进药物肿瘤蓄积，减少全身暴露，降低非靶组织毒性

段，展现出靶向增效与毒性降低的双重优势[13]。例如，抗EGFR抗体修饰脂质体（负载紫杉醇）在II期试验中，使EGFR阳性结直肠癌患者的肿瘤部位药物浓度提升3-5倍，客观缓解率提高20%，且降低了皮疹、腹泻等毒性；抗HER2抗体片段修饰脂质体（负载多柔比星）在I期试验中，让HER2阳性乳腺癌患者的肿瘤组织药物蓄积量达未修饰脂质体的4倍，肿瘤缩小率提升25%，心脏毒性发生率降低18%；转铁蛋白受体靶向纳米载体（负载基因药物）在Ib/II期试验中，对p53基因缺失型肿瘤（如胶质母细胞瘤）的基因药物递送效率提升10倍以上，联合放化疗延长患者中位生存期6个月。

不过，该技术仍存在瓶颈：针对配体偶联效率低的问题，可运用“点击化学”“脂质锚定”等技术优化；面对肿瘤异质性导致的靶点表达不均，可开发“双配体修饰”策略（如同时靶向HER2与TROP2）以覆盖更多肿瘤亚群；对于抗体片段可能引发免疫反应的风险，则可选用人源化抗体片段（如sdAb）降低免疫原性。而在技术迭代中，AI辅助的配体筛选正通过大数据分析加速高特异性配体的发现，基因编辑技术为定制化靶点开发提供可能，二者的融合应用将助力突破“靶点有限性”与“肿瘤异质性”瓶颈，推动更多靶向纳米药物加快从临床试验向临床常规治疗的转化，为精准医疗中药物递送的精准化、高效化提供更坚实的支撑。

2.3.3 第三代：刺激响应释药技术

第三代刺激响应性纳米药物技术代表了当前药物递送系统的最前沿发展，其核心创新在于将主动靶向机制与多重刺激响应特性有机结合，形成“靶向-释药”双控系统。这一技术通过精确设计的靶向配体（如单克隆抗体、特异性多肽或修饰多糖）与病变部位过表达的生物标志物（如HER2受体、CD44或叶酸受体等）特异性结合，同时整合对病理微环境特征（包括酸性pH值、高浓度还原性物质或特定酶表达）或外部物理刺激（如近红外光、交变磁场或超声）的多重响应能力，实现了药物递送过程的空间和时间双重控制。

在技术实现上，透明质酸（HA）修饰的酶/pH双响应系统是典型代表，HA能与肿瘤细胞表面高表达的CD44受体结合实现靶向，同时在肿瘤微环境的酸性pH（约6.5）和透明质酸酶（HAase）作用下降解，触发药物释放，例如Hu等设计的IDDHN-Dox-ICG纳米颗粒，借助HA的靶向性和HAase介导的酶解，结合近红外激光增强的一氧化氮释放，实现了药物在肿瘤组织的深穿透和精准释放[14]。叶酸靶向的pH/还原响应仿生纳米颗粒（DOX/FBH-NPs）也是典型案例，其以牛血清白蛋白（BSA）为基础，经叶酸和组胺修饰后负载阿霉素（DOX），通过叶酸与肿瘤细胞叶酸受体特异性结合实现靶向聚集，在肿瘤细胞内酸性环境及高浓度谷胱甘肽（GSH）双重刺激下，触发纳米颗粒内DOX释放，有效增强药物递送效率与肿瘤靶向性，为抗癌药递送提供新策略[15]。

临床转化方面，多项采用刺激响应释药技术的纳米药物取得了明确进展。Trastuzumab-DM1（T-DM1）由抗HER2单克隆抗体与DM1通过硫醚键连接，通过抗体介导内吞进入肿瘤细胞，经溶酶体降解释放DM1，该药于2013年在美国、欧洲获批用于治疗HER2阳性转移性乳腺癌，2020年1月在中国获批用于HER2阳性早期乳腺癌的辅助治疗[16]。Nanobiotix公司开发的NBTXR3由氧化钆纳米粒子构成，通过高原子序数特性增强放疗靶向性，在无X射线时呈惰性“关闭”状态，被X射线激活时呈“开启”状态，显著增强放射治疗疗效，在头颈部鳞状细胞癌治疗中客观缓解率高达81.8%，目前在中国和美国均已进入III期临床试验阶段[17]。AuroShell纳米粒子通过静脉注射递送并在肿瘤部位积累，利用近红外激光照射触发光热效应破坏肿瘤组织，目前已应用于前列腺癌的临床试验[18]。这些进展体现了刺激响应释药技术在纳米药物临床转化中的价值，能借不同刺激精准调控药物作用，不过优化靶向协同、攻克生产难题等，仍是拓宽应用的关键方向。

总体来说，基于EPR效应的脂质体、白蛋白纳米粒等被动靶向技术，以及抗体、肽段修饰的主动靶向纳米载体，是当前纳米递送系统中临床转化最为成熟的技术，而部分pH响应的“靶向-释药”双

控技术也已逐步应用于临床。这些成熟的技术不仅为肿瘤治疗提供了更高效、低毒的给药方案，还为其他疾病领域的药物递送开辟了新路径。例如，脂质体在抗菌药物、抗病毒药物的递送中展现出良好潜力，能够减少药物对正常细胞的影响，提升治疗效果。随着研究的不断深入，第二代主动靶向技术中更多靶向配体修饰的纳米载体有望加速进入临床，第三代技术中温度、酶响应等类型在解决稳定性、靶向效率等关键问题后，也可能进一步丰富临床转化的技术矩阵，推动纳米递送系统在精准医疗领域发挥更大作用。

3 教育革新的响应性实践

如图2所示，药剂学正从“经验驱动”转向“数据驱动”，这一范式革新对人才培养提出全新要求。传统以制剂工艺为核心的课程设置，已无法满足行业对跨学科复合型人才的需求——如今的药剂学人才不仅要懂处方设计，还得掌握计算建模、分子调控原理，更要理解临床治疗实际需求。教育体系需主动响应，通过重构培养目标、重组课程内容、创新实践模式，搭建“技术发展—能力培养—临床应用”的衔接桥梁，培养能连接技术突破与临床获益的人才，推动药剂学在跨学科融合中高质量发展。

培养目标的调整是教育革新的首要环节。过去，药剂学教育多聚焦于“如何做出合格制剂”，如今则需要转向“如何通过制剂优化解决临床问题”。这意味着学生不仅要掌握脂质体的磷脂双分子层结构、白蛋白纳米粒的EPR效应等技术细节，还要能结合临床数据进行分析——比如阿霉素脂质体(Doxil)为何能将心脏毒性降低30%，紫杉醇白蛋白纳米粒(Abraxane)如何使肿瘤部位药物浓度提升2-3倍。更重要的是，要培养学生在跨学科团队中的协作能力：向材料工程师解释肿瘤微环境对pH敏感载体的特殊要求，向临床医生说明共晶药物(如抗癫痫药物-烟酰胺共晶)引湿性从35%降至12%对患者用药依从性的意义，让技术参数真正服务于临床需求。

课程体系的重构需要打破学科壁垒。核心课程要跳出“原料—工艺—质量控制”的传统框架，融入计算药剂学、分子工程等前沿内容。比如“分子药剂学”课程，不能只讲无定形分散体、金属络合物、共晶体系的概念，而要结合具体案例：某抗HIV药物经无定形分散体处理后生物利用度提升的分子机制；达格列净-铜络合物如何通过配位键优化构象，使SGLT2受体亲和力提升2倍。“纳米递送系统”课程则应串联起三代技术的临床实践：第一代脂质体(如Doxil)的肿瘤被动靶向数据，第二



图2. 药剂学教育革新框架(从传统培养模式向跨学科复合型人才培养的转变路径)

代抗体修饰脂质体对HER2阳性乳腺癌的4倍靶向效率，第三代pH敏感载体在肝癌治疗中42%的客观缓解率。同时，增设“临床药剂学案例分析”模块，以淋巴瘤性脑膜炎治疗为例，分析阿糖胞苷脂质体（DepoCyt）如何将脑脊液药物浓度维持时间从12小时延长至14天，进而将给药频率从每周1次减至每2周1次。

实践教学的创新要打通“实验室—企业—临床”的全链条。传统的片剂制备实训难以模拟真实研发场景，需要引入更贴近产业的训练模式。比如搭建虚拟仿真平台，让学生通过分子动力学软件模拟RGD肽修饰纳米粒与肿瘤血管内皮细胞的结合过程，直观看到配体密度对靶向效率的影响；与制药企业合作开设“制剂创新工坊”，学生可参与pH敏感脂质体的释放动力学检测，对比其在pH7.4（正常组织）与pH5.5（肿瘤微环境）下的释放曲线，体会刺激响应释放的设计逻辑。更重要的是建立临床见习机制，让学生在肿瘤病房观察纳米药物的实际应用：紫杉醇白蛋白纳米粒如何减少溶剂过敏反应（从30%降至5%），伊立替康脂质体（Onivyde）联合化疗如何延长胰腺癌患者中位生存期1.6个月，将课本上的“优势”转化为看得见的临床效果。

评价方式的改革要聚焦“解决实际问题”的能力。不再局限于笔试考核辅料种类、制备工艺等知识点，而是采用“项目式评价”：让学生针对某类疾病设计制剂方案，比如为抑郁症患者开发鼻腔给药的纳米载体，需综合考虑鼻黏膜穿透效率、脑内递送浓度等因素；答辩时不仅要呈现技术参数，还要说明该方案相比口服制剂在患者依从性上的优势。也可模拟新药审评场景，让学生就自主设计的抗癫痫药物共晶体系进行论证，从引湿性降低（35%→12%）、储存期延长（6个月→2年）等数据，到生产成本、临床推广可行性，全面展现从实验室到病床旁的转化思维。

教育革新的本质，是让药剂学人才培养跟上技术创新的步伐，同时锚定临床需求。当学生既能看懂PBPK模型预测的药代动力学曲线，又能结合临床数据调整给药方案；既能设计出酶响应型纳米载

体，又能考虑到肿瘤患者酶表达的个体差异——这样的人才才能真正成为连接技术突破与临床获益的桥梁，推动药剂学在跨学科融合中实现更高质量的发展。

4 结语

药剂学的当代发展正经历着一场由跨学科融合驱动的系统性变革，其核心动力源于技术创新、教育革新与临床转化的深度耦合。计算药剂学重构了药物研发的范式，从虚拟预测到实验验证的闭环模式大幅缩短了研发周期、降低了成本，为制剂设计提供了精准化的数字工具；分子工程通过对药物结构与功能的精准调控，突破了溶解度、稳定性等关键瓶颈，使难溶性药物生物利用度提升、靶向性增强成为现实；纳米递送系统历经三代技术迭代，从被动靶向到主动精准递送的跨越，实现了对生物屏障的高效突破，为肿瘤、神经退行性疾病等难治性疾病的治疗开辟了新路径。

这种技术突破对人才培养提出了全新要求，教育体系通过培养目标重构、课程体系革新与实践模式创新，正在将传统“制剂工艺操作者”塑造为兼具跨学科思维、临床转化能力的复合型人才，使其能够在技术参数与临床需求之间搭建桥梁，让实验室成果真正服务于患者。而临床转化则作为技术价值的最终验证环节，通过靶向效率提升、给药方式革新、特殊人群适配等突破，将计算建模、分子调控、纳米递送等技术创新转化为看得见的临床获益——从肿瘤治疗中药物毒性降低、患者生存期延长，到给药频率减少、依从性提升，无不体现着药剂学从“经验驱动”向“数据驱动”“需求驱动”的转变。

未来，药剂学的发展仍需以跨学科融合为纽带，持续强化技术创新的底层支撑、教育革新的人才供给与临床转化的价值导向。唯有将患者需求作为核心锚点，以计算技术、材料科学、生命科学的交叉创新为动力，以适配行业发展的人才培养为支撑，才能推动药剂学在精准治疗、个性化医疗的道路上实现更大突破，为疾病治疗与健康保障体系贡献更核心的力量。

参考文献

- [1] Sancho J. M., Fernández-Alvarez R., Gual-Capllonch F., et al. R-COMP versus R-CHOP as first-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma in patients ≥ 60 years: results of a randomized phase 2 study from the Spanish GELTAMO group[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(4): 1314-1326.
- [2] Rigacci L., Annibali O., Kovalchuk S., et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin combination regimen (R-COMP) for the treatment of lymphoma patients with advanced age or cardiac comorbidity[J]. *Hematol Oncol*, 38 (4) (2020) 478-486.
- [3] Wang W, Ye Z Y, Gao H L, et al. Computational pharmaceutics - A new paradigm of drug delivery[J]. *J Control Release*, 2021, 338: 119-136.
- [4] Shaik A. N., Khan A. A. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation in drug discovery and development[J]. *ADMET & DMPK*, 2019, 7(1): 1-3.
- [5] Kaur P., Jiang X. J., Duan J., et al. Applications of in Vitro-in Vivo correlations in generic drug development: Case studies[J]. *AAPS J*, 2015, 17(4): 1035-1039.
- [6] 欧阳德方, 计算药剂学——制药4.0中的人工智能和建模[M]. 北京: 化学工业出版社, 2024-09.
- [7] Ji Y. H., Hao D. L., Luebbert C., et al. Insights into influence mechanism of polymeric excipients on dissolution of drug formulations: A molecular interaction - based theoretical model analysis and prediction[J]. *AIChE Journal*, 2021, 67(11): e17372.
- [8] Guerra W, Azevedo E d A, Monteiro A R d S, et al. Synthesis, characterization, and antibacterial activity of three palladium(II) complexes of tetracyclines[J]. *J Inorg Biochem*, 2005, 99(12): 2348-2354.
- [9] El-Megharbel, S. M., Qahl, S. H., Alaryani, F. S., Hamza, R. Z. Synthesis, spectroscopic studies for five new Mg (II), Fe (III), Cu (II), Zn (II) and Se (IV) ceftriaxone antibiotic drug complexes and their possible hepatoprotective and antioxidant capacities. *Antibiotics*, 2022, 11, 547.
- [10] Ouyang J, Liu L, Li Y, et al. Cocrystals of carbamazepine: Structure, mechanical properties, fluorescence properties, solubility and dissolution rate[J]. *Particuology*, 2023, 77: 1-15.
- [11] Patil B., Surana S., Shirkhedkar A. Co-crystallization in antiepileptic drugs: A path toward better therapeutic outcomes[J]. *Cureus*, 2025, 17(4): e82230.
- [12] Deng M., Rao J. D., Guo R, et al. Size-adjustable nano-drug delivery systems for enhanced tumor retention and penetration[J]. *Pharmaceut Fronts*, 2021, 3: e98-e112.
- [13] Prajapati A., Rangra S., Patil R., et al. Receptor-targeted nanomedicine for cancer therapy[J]. *Receptors*, 2024, 3: 323-361.
- [14] Hu C., Cun X., Ruan S., et al. Enzyme-triggered size shrink and laser enhanced NO release nanoparticles for deep tumor penetration and combination therapy[J]. *Biomaterials*, 2018, 168: 64-75.
- [15] Wang D. D., Chen W. L., Li H., et al. Folate-receptor mediated pH/reduction-responsive biomimetic nanoparticles for dually activated multi-stage anticancer drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2020, 585: 119456.
- [16] Tripathi D., Pandey P., Sharma S., et al. Advances in nanomaterials for precision drug delivery: Insights into pharmacokinetics and toxicity[J]. *BiolImpacts*, 2025, 15: 30573.
- [17] Da Silva J., Bienassis C., Schmitt P., et al. Radiotherapy-activated NBTXR3 nanoparticles promote ferroptosis through induction of lysosomal membrane permeabilization[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 11.
- [18] Rastinehad A.R., Anastos, H., Wajswol, E., et al. Gold nanoshell-localized photothermal ablation of prostate tumors in a clinical pilot device study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019, 116, 18590-18596.

Copyright © 2025 by author(s) and Global Science Publishing Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access