

## 基于前沿真实案例的药物设计课程重构

马雪兰<sup>1,2#</sup>, 刘威<sup>2#</sup>, 王贯<sup>3#</sup>, 胡滨<sup>1</sup>, 李宁<sup>4\*</sup>, 刘博<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> 大连医科大学附属第二医院肿瘤精准药物研究中心 辽宁大连

<sup>2</sup> 四川大学生物治疗全国重点实验室 四川成都

<sup>3</sup> 四川大学华西医院华西护理创新研究中心 四川成都

<sup>4</sup> 沈阳药科大学中药学院 辽宁沈阳

**【摘要】** 在新医科建设与人工智能技术迅速发展的背景下，药物设计课程面临更新滞后、科研脱节、学生创新力不足等问题。本文以“AI 驱动的靶标-先导教学闭环”为核心，从生成式、结构驱动与表型驱动三条主线出发，重构药物设计课程体系。通过引入 AlphaFold 结构预测、生成式分子设计、AI 药效评估等真实科研案例，构建“教学-科研-创新”一体化课程模式。基于课程项目评分量表与匿名问卷反馈的试点教学证据显示，该模式显著提升了学生 AI 工具使用熟练度与跨学科协作能力，且多数学生认为真实案例与项目制训练显著增强了其科研思维与循证意识。

**【关键词】** 药物设计课程；人工智能；教学改革；案例教学；课程思政

**【基金项目】** 大连医科大学教学改革项目 (DYLX25031)：AI 赋能药物设计教学的创新模式与实践探索；大连医科大学附属第二医院教学项目 (2024CXCYPY01)：临床教学能力提升“1+X”计划

**【收稿日期】** 2025 年 11 月 9 日

**【出刊日期】** 2025 年 12 月 7 日

**【DOI】** 10.12208/j.ije.20250423

### Curriculum redesign of drug design education based on frontier real-world case studies

Xuelan Ma<sup>1,2#</sup>, Wei Liu<sup>2#</sup>, Guan Wang<sup>3#</sup>, Bin Hu<sup>1</sup>, Ning Li<sup>4\*</sup>, Bo Liu<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Precision Drug Innovation and Cancer Center, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning

<sup>2</sup> State Key Laboratory of Biotherapy and Cancer Center, Sichuan University, Chengdu, Sichuan

<sup>3</sup> Innovation Center of Nursing Research, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan

<sup>4</sup> School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning

**【Abstract】** Against the backdrop of the “New Medical Sciences” initiative and the rapid development of artificial intelligence technologies, drug design courses are facing problems such as outdated content, disconnection from frontier research, and insufficient student innovation capability. Centered on an “AI-driven target-to-lead teaching loop”, this paper reconstructs the curriculum system of drug design along three main routes: generative design, structure-based design, and phenotype-based design. By introducing authentic research cases such as AlphaFold-based structure prediction, generative molecular design, and AI-powered efficacy evaluation, we build an integrated “teaching–research–innovation” course model. Based on rubric-based course project assessment and anonymous survey feedback from the pilot implementation, this model substantially improved students' proficiency with AI tools and interdisciplinary collaboration, and most students reported that real-world cases and project-based training strengthened their research thinking and evidence-based awareness.

**【Keywords】** Drug design course; Artificial intelligence; Teaching reform; Case-based teaching; Curriculum-based ethics education

#并列第一作者：马雪兰，刘威，王贯；

\*通讯作者：刘博（1979-）男，教授，主要从事细胞自噬创新靶标的药物发现与作用机制研究；李宁（1979-）女，教授，主要从事中药和天然药物基于转录后调控机制的重大疾病化学预防作用研究。

近年来,随着国家“新医科”“新工科”建设和“教育数字化战略行动”的持续推进,高等教育正在步入以科教协同、产教融合、数智赋能为特征的新阶段。国务院《加快医学教育创新发展的指导意见》及教育部《关于实施教育数字化战略行动的通知》等政策文件明确指出,要推动医学及药学教育与人工智能(Artificial intelligence, AI)、大数据等新兴技术的深度融合,强化跨学科复合型人才培养,促进科研成果反哺教学,实现高质量创新型教育体系的建设<sup>[1-4]</sup>。这一系列政策为药物设计课程的智能化与科研化改革提供了制度保障。与此同时, AI 技术在药物发现中的快速渗透正在重塑研发范式。AI 已广泛应用于靶点识别、分子生成、构效关系预测、ADMET(药物的吸收,分布,代谢,排泄和毒性)性质分析以及临床试验优化等环节,显著提升了药物研发的效率与成功率。基于生成模型设计的药物已进入临床试验, AlphaFold 3 的问世大幅推动了药物设计的研究进展<sup>[5-9]</sup>。然而,这些前沿突破尚未系统融入现有教学框架,导致学生难以理解 AI 技术在真实药物发现中的应用逻辑与研究方法。因此,将 AI 融入药物设计课程不仅契合国家政策方向,也是在技术变革背景下提升课程前沿性与人才培养适配度的必然选择。

### 1 药物设计课程的现状与教改意义

从国际视野看,多所高校已率先将“AI+药物发现”纳入正式课程体系。例如,澳门理工大学设立“AI 药物发现”博士课程,聚焦生成式模型与分子优化算法的药物研发应用;新加坡国立大学在精准医学硕士项目中开设“AI and Machine Learning for Precision Medicine”课程<sup>[10-12]</sup>。根据对国内药学专业排名前 10% 高校的系统检索,“AI+药物设计”已成为国内部分高校课程体系和人才培养的显著趋势(表 1)。其中,顶尖综合类大学的药学院多以交叉微专业、研究生方向或课程项目形式融入 AI 模块,如浙江大学开 AI+药学研究生培养方向、复旦大学的 AI 药物设计课程、上海交通大学的“AI+生命数据科学”专业。在医药类和地方药科学院校中,中国药科大学作为药学领域领军高校,设立了“AI 药物设计”专业,其他大学如沈阳药科大学、暨南大学、华东理工大学等,也陆续通过教学项目、课程改革或实验中心建设,将 AI 元素融入药物设计教学。总体而言,国内 AI 药物设计课程的地域和层次分布呈现“东部高校先行、综合类与药学强校并进”的格局,表明中国药理学教育正由“计算机辅助药物设计”向“AI 驱动药物发现”加速转型。然而,目前国内多数医学院校仍处于初步探索阶段,药物设计课程仍存在内容更

新滞后、教学案例与科研脱节、缺乏 AI 工具实训、学生创新与科研能力培养不足等问题。因此,在新时代背景下,构建以 AI 驱动、科研案例为核心的“靶标-先导”教学闭环,不仅是课程体系升级的必然要求,也是培养未来药物创新人才的重要途径。

在当前 AI 技术深刻重塑药物发现的背景下,高校药物设计课程面临三大核心挑战:技术迭代速度与课程更新滞后的矛盾、教学案例与真实科研生产环节脱节、以及工具使用训练与方法论及证据链培养的失衡。与此同时,生成式分子设计、高精度结构预测与复合物建模、表型-多模态数据驱动的药物再利用等前沿方向,为课程融入真实问题-真实数据-真实评价提供了重要机遇。为此,本课程致力于推动教学范式从传统知识传授向证据生产转型,将可复现性、跨学科协作与合规伦理纳入核心教学目标,系统构建以案例为驱动、以科研为导向的 AI 药物设计教学体系。

本课程设立了三层递进目标:在人才层面,旨在培养具备 AI 药物发现思维的复合型药学人才,使学生系统掌握生成式、结构驱动与表型驱动三类方法的原理与证据链逻辑;在模式层面,探索建立“AI 驱动+案例教学+科研导向”的新型教学范式,实现教学、科研与创新的有机融合;在质量层面,形成可复现、可评估、可推广的教学闭环,为同类课程建设提供示范。本课程秉持以研促教、以教育研的核心理念,坚持教学、科研与创新三位一体的建设原则,以真实科研问题驱动学习过程。课程定位面向药学相关专业高年级本科生与研究生(图 1)。

### 2 教学实施路径与模块化设计

课程设计围绕生成式、结构驱动和表型驱动三个模块展开,通过模块化案例教学与项目实践,系统训练学生从靶点识别到先导化合物优化的全流程能力。课程采用过程性评价、终结性评价与证据质量评价相结合的三维评估体系,确保教学目标的有效达成,构建起问题牵引、证据闭环、持续改进的教学新生态,培养能够胜任 AI 驱动药物发现任务的复合型人才。

#### 2.1 模块 1: 生成式/多目标优化型药物设计

生成式分子设计(Generative Molecular Design)是近年来 AI 在药物发现领域最具突破性的方向之一。该方法通过深度学习模型在化学空间中从零生成结构合理且具有预期药理性质的化合物。典型技术包括基于图神经网络的变分自编码器(VAE)、生成对抗网络(GAN)、自回归模型(RNN)、扩散模型(Diffusion Models)以及结合强化学习(RL)的分子优化框架<sup>[13,14]</sup>。

这些模型能够在大规模化学数据库（如 ChEMBL、ZINC）训练后，快速生成满足活性、选择性及理化特征要求的新分子，从而显著缩短早期药物筛选周期。然而，单一目标优化往往难以满足成药性复杂需求，因此多目标优化（Multi-Objective Optimization, MOO）成为新兴趋势<sup>[15]</sup>。MOO 方法综合考虑药效、选择性、毒理、安全性及合成可行性等多维指标，通过 Pareto 前沿（Pareto Front）选择与潜空间搜索，在保持模型生成

创新性的同时实现性能均衡<sup>[16]</sup>。近年来，多目标潜变量优化与生成式策略相结合的框架（如 IDOLpro、REINVENT4 等）相继问世，可在生成阶段动态调节多个性能指标，实现“可控生成-自动优化-快速筛选”的闭环设计流程<sup>[17,18]</sup>。总之，生成式与多目标优化方法在药物设计中越来越常见，通过在课程中引入可复现的实例，可使学生在实践中理解 AI 药物设计的原理、潜力与现实差距。

表 1 中国高校“AI+药物设计”教学资源调查

学校	公开证据类型	公开呈现的课程/项目
北京大学	高校论坛新闻	未见明确课程（仅在高端论坛讨论 AI 赋能新药研发和人才培养）
中国药科大学	专业招生简章	“AI 药物设计”专业，设有《AI 智能药物设计》课程及实验等
浙江大学	专业培养方案	AI 药专业学位研究生方向，全国首设 AI+药学研究生培养方向
复旦大学	校内新闻报道	在《药物设计学》课程中新增“AI 药物设计”模块
上海交通大学	专业招生简章	“AI+生命数据科学”专业，设有“AI+药物发现”等实践选修模块
中山大学	本科强基计划	《医疗大数据与 AI》课程，药学专业基础课
山东大学	校内新闻报道	《AI+临床医学》研究生课程，包含“AI 药学研发”等模块
暨南大学	课程立项名单	药学院申报的“AI+”特色课程项目《AI 与药物发现》
沈阳药科大学	本科教学推进	课程体系升级计划，将 AI 药物研发纳入本科课程体系
华东理工大学	研究生课程	《计算机辅助药物设计》课程，面向药学及相关专业研究生

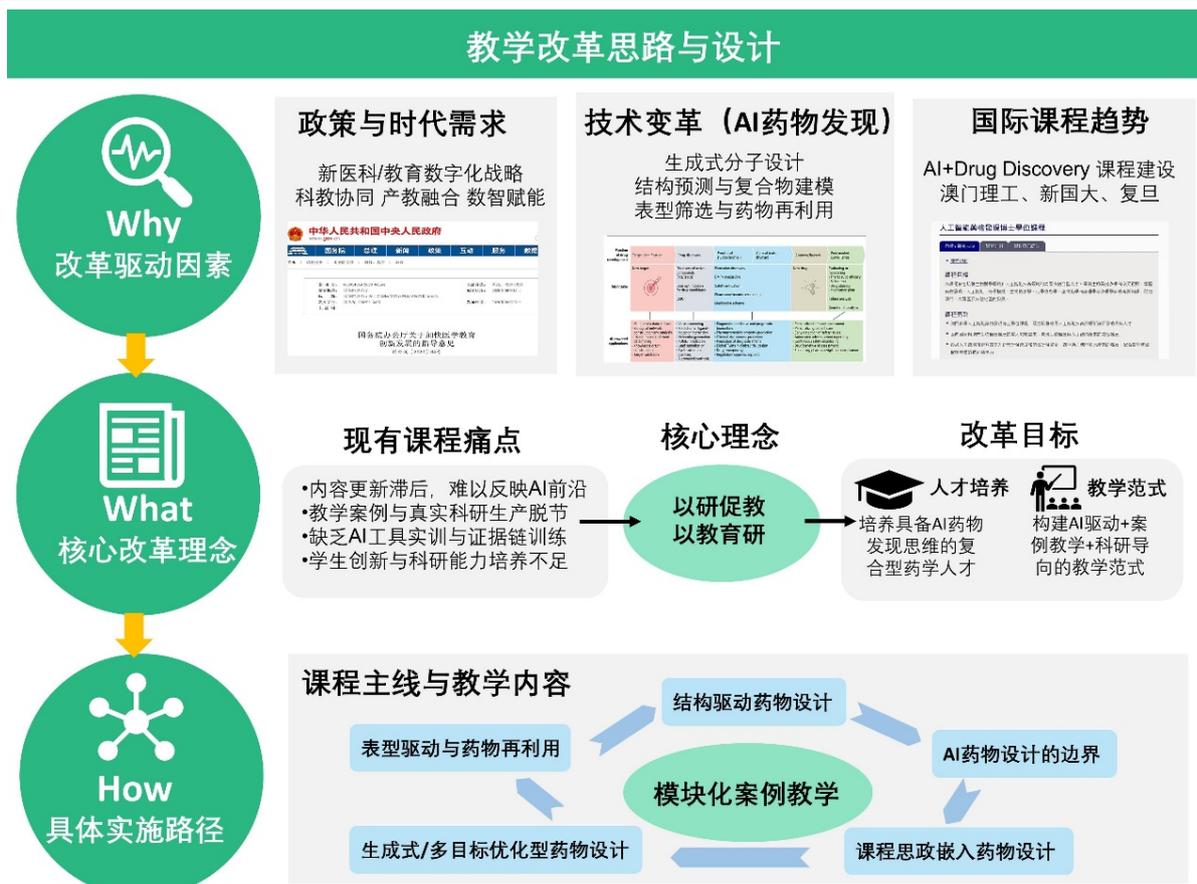


图 1 改革思路与设计示意图

本模块以 Insilico Medicine 研发的 rentosertib (INS018\_055) 为典型教学案例 (图 2)。该药物是全球首个由生成式 AI 设计并进入 II 期临床的小分子候选。项目针对特发性肺纤维这一高致死率疾病, 通过 Insilico 自主研发的 PandaOmics 靶点发现平台与 Chemistry42 分子生成平台, 形成完整的 AI 驱动靶点筛选-分子生成-多目标优化-临床验证的闭环流程。PandaOmics 首先对多组学、文献与专利数据库进行深度挖掘, 识别出 TRAF2-and NCK-interacting kinase (TNIK) 这一潜在纤维化调控靶点; 随后, Chemistry42 利用约五百个预训练生成模型在化学空间中生成上万吨候选结构, 并通过活性、选择性、合成可行性、ADMET 等多目标指标进行动态优化和筛选, 最终确定化合物 INS018\_055 作为候选进入实验验证<sup>[7]</sup>。在实验与开发阶段, 研发团队合成了 79 个候选分子, 其中 INS018\_055 在体外表现出 nM 级活性 (例如在 MRC-5 肺成纤维细胞中抑制 TGF- $\beta$  诱导的  $\alpha$ -SMA 表达的 IC50 为 27.14 nM), 并在小鼠 bleomycin 诱导肺纤维化模型中显著改善肺组织结构与功能。其开发历程仅耗时约 30 个月, 而传统药物发现流程通常需 5-8 年,

体现了 AI 驱动药物研发在效率上的颠覆性优势。目前, 该药物已在中美两地进入 II 期临床 (NCT05938920), 主要评估其口服给药在特发性肺纤维患者中的安全性与疗效。该项目不仅是产业界的里程碑, 也为课程教学提供了高价值案例, 使学生能在真实语境中理解生成式设计或多目标优化的原理与实践<sup>[7]</sup>。

在教学实施中, 本案例被设计为一个 2 学时单元, 第 1 学时展示 INS018\_055 的 AI 设计与优化流程, 从 PandaOmics 靶点挖掘、Chemistry42 分子生成、指标加权筛选到候选提名的全过程。第 2 学时将学生按小组发放简化的候选分子多指标评分表 (表 2), 要求在限定时间内设定权重、筛选出优先候选, 并绘制 1 张从靶点到先导的决策流程图进行汇报。通过这一过程, 学生在亲自完成一次小型多目标优化的同时, 学习如何用数据和文献支撑自己的取舍理由, 教师则根据小组讨论、汇报表现和决策流程图中的证据使用情况进行过程性与证据质量评价, 从而具体落实生成式 AI 案例在科研思维与批判性分析能力培养中的作用。通过此案例, 学生能够系统理解生成式 AI 在药物设计中的技术逻辑与多目标权衡机制, 培养科研思维与批判性分析能力。

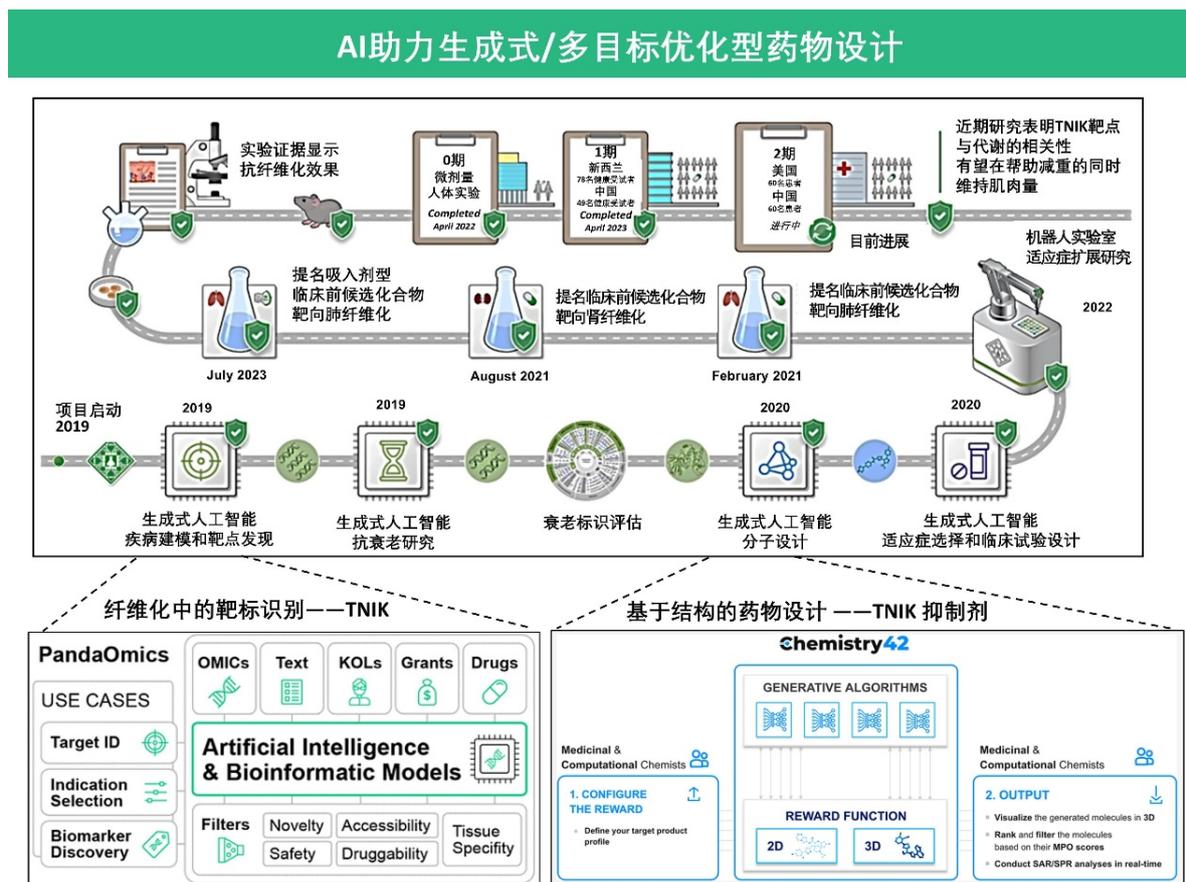


图 2 AI 助力生成式/多目标优化型药物设计

表 2 候选分子-多指标评分示例表

编号	预测活性	靶点选择性	ADMET 综合评分	结构新颖性	合成可行性	早期安全风险	综合得分
C-01	5	4	3	2	4	3	3.4
C-02	4	5	5	3	3	4	3.9
C-03	5	3	2	4	2	2	3.1
C-04	3	4	5	5	3	4	3.8
C-05	4	3	4	2	5	5	3.7
C-06	5	5	4	3	3	3	4.1
C-07	4	4	3	5	2	2	3.3
C-08	3	5	4	4	4	4	3.9

## 2.2 模块 2: 结构驱动药物设计

近年来, AI 驱动的结构生物学技术不断突破, 其中 AlphaFold 3 (AF3) 以其多分子复合物预测能力在药物设计中展现出革命性潜力。AF3 不仅能预测蛋白质的单体结构, 更可同时建模蛋白-小分子、蛋白-核酸及蛋白-蛋白等复合物, 显著提升了复合物界面与结合模式预测的精度 (图 3)。通过将扩散模型 (diffusion model) 与多模态神经网络结合, AF3 在复合物预测中实现了原子级相互作用捕捉, 为口袋识别、结合模式推断与理性药物设计 (Rational Design) 提供了高质量的结构先验<sup>[9]</sup>。

在产业层面, AF3 已成为多家制药企业推进早期药物设计的重要工具。其开发公司 Isomorphic Labs (Google DeepMind 子公司) 与 Eli Lilly、Novartis、AstraZeneca 等建立战略合作, 将 AF3 及其结构预测引擎嵌入靶点验证与先导优化流程。同期发布资料显示, AF3 相较 AlphaFold 2 在多类型复合物相互作用预测上的准确率较既有方法提升至少约 50%, 显著改进了蛋白-配体结合模式与界面残基识别的可靠性, 为理性设计提供高质量结构先验<sup>[19,20]</sup>。

在教学实践中, 本模块采用“1 学时概念导入+1 学时工具演示+课后练习”的模式。在课堂中以 1-2 个经典蛋白-配体复合物为例介绍 AI 工具的使用, 在课后让学生在实践中掌握 AF3 的原理与应用, 体验 AI 结构预测对药物发现效率的提升。学生从公开数据库 (如 Protein Data Bank) 中选取一个靶点蛋白, 结合两种小分子配体, 利用 AlphaFold Server (<https://alphafoldserver.com>) 预测其蛋白-配体复合物结构。结合其他可视化软件输出包括: ①复合物三维模型 (PDB/mmCIF); ②结合口袋与相互作用分析 (氢键、疏水、 $\pi$  作用等); ③模型置信度与验证计划 (如对接打分或分子动力学模拟)。教师根据报告中的结构解读、界面分析与实验思考给予综合评分。通过该实践环节, 学生可直观感受

AF3 在结构预测与理性设计中的强大作用, 形成以 AI 为核心的结构药物设计思维。

## 2.3 模块 3: 表型驱动与药物再利用

表型驱动 (phenotype-based) 药物发现以“从结果出发”的理念为特征, 不依赖既定靶点假设, 而是通过观察细胞或动物模型的生理反应来筛选具有期望表型的化合物。近年来, 随着高内涵成像 (HCI)、细胞成像和分析技术 (Cell Painting)、转录组指纹及机器学习技术的融合, 该策略在抗感染、抗肿瘤及神经疾病研究中展现出独特优势<sup>[21]</sup>。其核心是利用多维表型数据和结构描述符共同训练模型, 以揭示“结构-效应-机制”的潜在联系, 并在药物再利用 (repurposing) 场景中快速发现可迁移的候选分子。

AI 在抗生素发现中的典型案例之一是 abaucin, 研究者基于 *A.baumannii* 生长抑制数据训练神经网络模型, 对超大化合物库进行虚拟筛选并优先验证 Top hits, 最终获得结构新颖、靶向脂蛋白转运系统 (LoIE) 的窄谱抗菌剂 abaucin<sup>[22]</sup>。另一个例子 halicin 则利用深度学习模型在药物再利用中心 (Drug Repurposing Hub) 中对 2000 余种已上市药物进行结构-活性预测, 发现 halicin 对多种耐药菌株具有广谱杀灭作用, 并在小鼠感染模型中得到验证<sup>[23]</sup>。此外, 将深度学习模型与表型细胞毒性筛选相结合, 可实现从大规模化合物库中挖掘抗肿瘤候选分子, 如基于肿瘤细胞增殖/死亡等表型数据训练神经网络模型筛选而来的全新广谱抗肿瘤分子 WJ0909B。以上例子共同展示了表型数据与 AI 模型结合从大数据中识别新作用机制化合物的潜能<sup>[24]</sup> (图 4)。

在教学实践中, 本模块强调“从数据表走向策略决策”。前 1 学时由教师结合案例, 讲解表型筛选数据的基本结构、常见偏倚及其与 AI 模型的接口方式; 后 1 学时设置课堂互动任务: 向学生提供 30 个化合物的体外抑制率与细胞毒性标志数据 (表 3), 要求学生依据设定阈值 (如抑制率 $\geq 70\%$ ) 筛选命中, 剔除细胞毒性

阳性化合物, 并在多样性约束下 (如 Tanimoto 相似度 <0.6) 选出 Top 3 候选并说明理由。教师可引导学生比较“单一活性优先”与“多目标权衡筛选”的差异, 理解表型筛选的核心思想——效力、毒性与化学多样性

并重。进一步的拓展练习可要求学生提出假设机制或验证方案 (如转录组分析、化学遗传学筛选), 从而形成“表型发现-AI 预测-机制验证-再利用决策”的完整认知链。

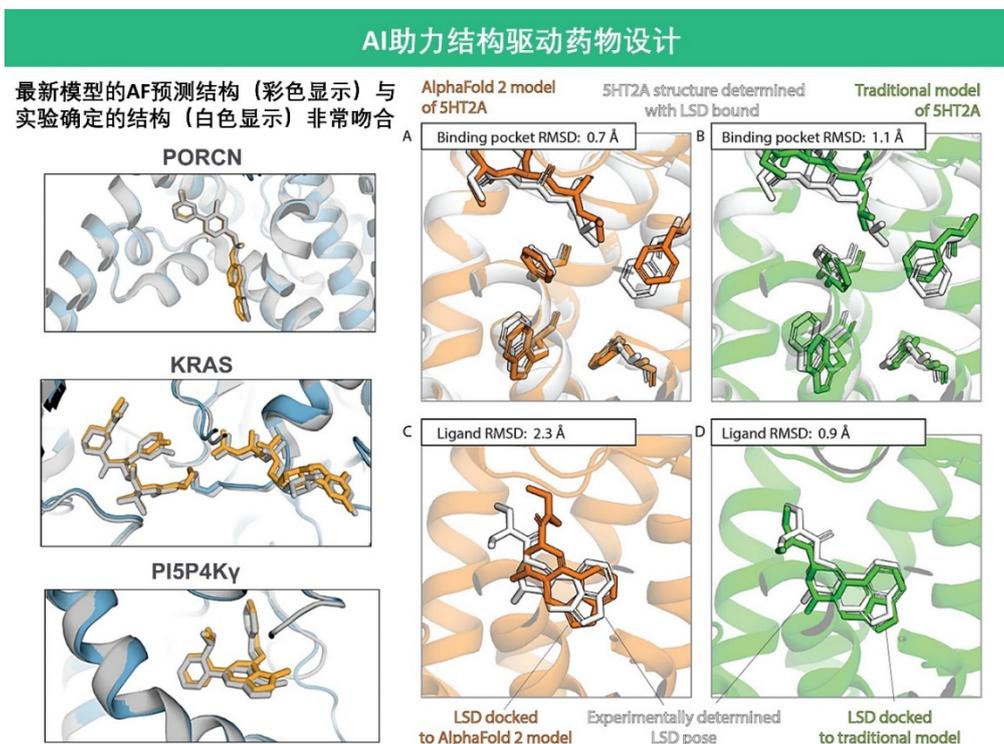


图 3 AI 助力结构驱动药物设计

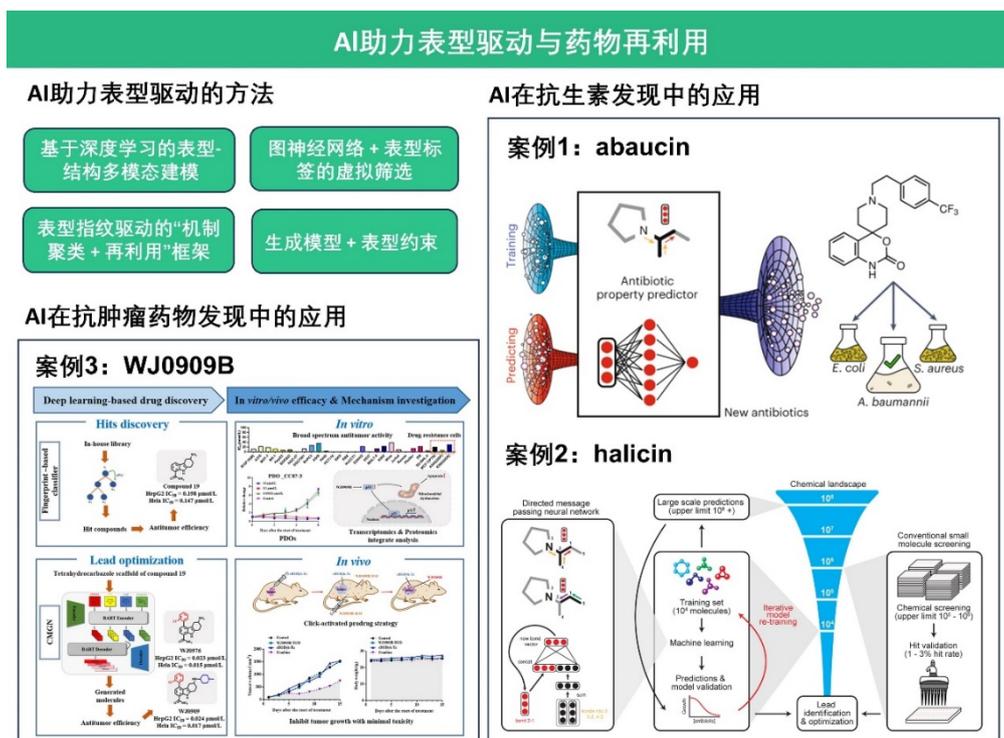


图 4 AI 助力表型驱动与药物再利用

表 3 候选分子-表型筛选评分示例表

化合物 ID	抑制率 (%)	细胞存活率 (%)	结构簇/化学类型
C01	59	93	A
C02	43	105	D
C03	61	78	D
C04	55	67	E
C05	27	76	B
...	...	...	...

#### 2.4 模块 4: AI 引导的药物设计的边界

对于药学相关专业学生而言, 清醒认识并警惕 AI 引导药物设计的边界具有重要的教学与职业意义。这不仅有助于破除“AI 万能”的技术迷思, 更能够培养学生在真实药物研发环境中建立模型输出必须结合实验验证的科学思维。理解生成式模型的数据偏倚、结构预测的“幻觉”风险、表型筛选的机制模糊性以及临床转化的多重不确定性, 是构建负责任创新能力的核心。只有明确 AI 在药物设计中的能力边界, 学生才能在未来的科研与产业实践中, 合理运用 AI 工具, 同时坚守循证决策与伦理底线, 避免因过度依赖算法而导致资源浪费或研发失败。

本模块采用“案例研读+反思写作”的形式。在教学实践中, 通过多个失败案例揭示 AI 药物设计的现实边界。例如, BenevolentAI 开发的 pan-Trk 抑制剂 BEN-2293, 在特应性皮炎的 IIa 期临床试验中虽安全性良好, 却在主要疗效终点上未达到统计学显著, 反映出 AI 虽能加速前端分子发现, 却无法替代对临床终点、人群异质性和试验功率的综合考量。Exscientia 与住友联合开发的 DSP-1181 及 A2A 拮抗剂 EXS-21546, 曾被誉为“AI 首药”, 却因难以实现持续高水平的靶点覆盖与理想治疗指数而终止研发, 说明 AI 生成的候选分子在药学-药效学转化中存在硬性门槛。此外, 多项研究指出, 部分 AI 生成分子在姿态预测、基准评估和合成路线规划中表现“纸面最优”, 却在物理合理性、数据泛化性和化学可合成性方面存在严重缺陷, 提示模型指标的高分并不等同于实际可行性<sup>[25]</sup>。基准数据集的设计缺陷也会系统性高估 AI 的真实能力, 对 LIT-PCBA 等基准的审查揭示了数据泄漏、冗余与结构类似物偏置等问题, 而合成可及性评估中的指标简化也常常低估了实际合成的难度<sup>[26]</sup>。在课堂上通过这些案例让学生理解, AI 药物设计必须跨越算法输出到临床证据之间的多重闸门, 学生需在掌握 AI 技术的同时, 牢固树立“模型-实验-临床”全链条验证的研发观。

为强化批判性思维与循证意识, 本模块要求学生在课后作业中任选 1 个公开报道的 AI 新药项目进行介绍与分析(成功或失败均可)。依据小组成员在选题准备、资料搜集与课堂讨论中的参与度记录平时成绩, 考察学生是否使用了原始论文、注册信息及权威评论, 能否对新闻稿、二手资料进行甄别和交叉印证。通过这种案例拆解分析的形式, 引导学生在真实药物项目的成功和失败中理解 AI 药物设计的适用边界, 避免形成对算法的盲目崇拜。

#### 2.5 模块 5: 课程思政嵌入药物设计: 从案例价值观到科研伦理

在明确 AI 技术边界的基础上, 课程进一步将科研伦理、数据合规与可持续发展等思政元素深度融入教学实践, 引导学生建立负责的创新意识。在 AI 驱动的药物设计课程中, 将案例教学与科研伦理教育深度融合, 对培养具备社会责任感的药学人才具有重要意义。基于最新行业动态和研究成果, 我们需要从更深层面探讨 AI 药物设计中的伦理边界与实践准则。

##### (1) 科研诚信与可复现性: 构建可信的验证体系

当前 AI 药物设计领域面临严峻的可复现性挑战。围绕“可复现性-可信度-转化”的证据链显示, 该领域仍缺乏统一的产业基准、透明报告机制和第三方外部验证体系, 导致模型在跨团队、跨数据域时性能出现显著漂移。2024 年有文章明确呼吁由产业界牵头建立以可复现与可迁移为核心的系统性评估倡议<sup>[27]</sup>。与此同时, 世界卫生组织在 2024~2025 年连续更新面向医疗场景的大模型治理指南, 将可解释性、可审计性与情境化外部验证列为高风险应用的前置条件, 强调“离线分数”不等同于临床或研发的实际效益<sup>[28]</sup>。

这些发展要求我们在教学中特别强调: AI 预测结果必须经过严格的多层次验证。以生成式设计为例, 除了关注模型生成的分子结构是否完美, 更应建立从计算验证到实验确认的完整证据链, 包括独立数据集的性能测试、体外活性验证和必要的体内研究, 确保科学

发现的可信度。

(2) 数据合规与知识产权: 导航复杂的法律环境  
数据合规与知识产权管理已成为 AI 药物设计不可忽视的维度。不同数据资源的许可边界存在显著差异: AlphaFold 3 在线服务器明确限定仅限非商业使用, 其输出结果同样受限; 而 AlphaFold 蛋白质结构数据库主要以 CC-BY-4.0 许可提供, 允许科研与商业再利用但需署名; PDB 坐标数据采用 CC0 许可进入公有领域, 而 ChEMBL 小分子活性数据集则采用 CC-BY-SA 3.0 许可, 要求改编和再分发时使用相同许可共享<sup>[29,30]</sup>。

这种复杂的许可环境对药物研发实践产生直接影响。对于计划将预测结构或公共数据用于专利撰写、模型再训练或商业合作的团队而言, 必须精确理解各数据源的合规要求, 建立清晰的溯源记录和合规路径。此外, 欧盟《AI 法》已于 2024 年正式实施, 该法规采用风险分级方法, 对高风险医疗 AI 系统提出文档化、数据治理与可追溯性等强制性要求, 进一步强化了合规管理的重要性。

### (3) 生命伦理与可持续性: 平衡效益与责任

在表型驱动药物设计中, abaucin 的案例不仅展示了 AI 在窄谱抗菌剂发现中的潜力, 也凸显了抗菌治理中的复杂权衡。窄谱用药虽然有助于减少对非靶菌群的附带损害和部分耐药压力, 但在特定场景下可能将选择压力集中至一线方案本身, 需要在模型预测和群体层面平衡给药策略与监测体系的风险收益<sup>[31,32]</sup>。

从更广阔的视角看, AI 药物设计的可持续性涉及环境足迹的全方位评估。研究表明, 训练大型生成式模型的碳排放量级相当可观, 而化学合成环节的环境影响同样不容忽视。这要求我们在研发决策中, 既要考虑 AI 训练阶段的能源消耗, 也要关注化学合成的绿色度量, 将环境足迹纳入多目标优化函数, 真正实现“从比特到分子”全链条的可持续发展<sup>[33]</sup>。

### (4) 构建负责任的 AI 药物设计教育体系

为应对这些多维挑战, 我们需要在课堂上建立更加系统的伦理教育框架: 1) 可信验证训练: 培养学生建立从计算预测到实验验证的完整思维, 理解不同验证层级的意义和方法。2) 合规素养培养: 通过具体案例让学生熟悉各类数据资源的许可要求, 建立合规使用意识和技能。3) 全生命周期评估: 引入环境影响评估工具, 将可持续性考量融入药物设计全过程。4) 伦理决策能力: 通过模拟真实困境, 提升学生在复杂情境下的伦理判断和决策能力。通过这种深度融合技术、伦理与合规的教育模式, 我们不仅传授 AI 药物设计的技

术方法, 更重要的是培养学生全方位的责任意识, 使其成为能够驾驭技术创新与社会责任平衡的未来药物研发领军人才。这种教育理念正是“新医科”背景下药学教育改革的核心要义, 也是应对 AI 时代药物研发复杂挑战的必由之路。

## 3 问题反思与总结

该模式于 2025 学年开展试点教学(80 名研究生), 基于课程项目评分量表与匿名问卷反馈的初步证据显示, 学生在 AI 工具使用熟练度与跨学科协作能力方面较课程初明显提升, 多数学生认为真实案例与项目制训练显著增强了其科研思维与循证意识。在课程实施过程中, 我们也发现了一些亟待解决的问题。首先, 学生的 AI 基础存在显著差异, 部分学生在理解深度学习模型原理和编程实践上存在困难, 影响了教学进度的统一推进。为此, 课程需增设预训练模块, 提供包括 Python 基础、机器学习概念和药物化学数据特征处理在内的前置学习资源, 帮助学生补齐基础短板。其次, 教师团队对 AI 工具的掌握程度不一, 部分教师在使用 AlphaFold Server、Chemistry42 等专业平台时缺乏足够的实践经验。建议通过定期开展师资培训、组织与 AI 药物研发企业的技术交流活动, 以及建立跨学科教学团队, 提升教师的技术应用能力和课程实施效果。此外, 实训平台的稳定性和可及性也是关键问题。AI 药物设计依赖于大规模计算资源和专业软件平台, 需要稳定的云资源支持。未来计划与学校信息中心合作, 搭建专属的药物设计云计算平台, 同时建立备用资源池, 确保教学活动的稳定运行。通过上述改进措施, 将进一步提升课程的实施质量和学生的获得感。

综上, 本研究以 AI 驱动的靶标-先导教学闭环为核心, 通过构建生成式、结构驱动和表型驱动三条主线, 重构了药物设计课程体系。课程引入前沿真实案例, 将 AI 技术与药物发现全流程深度融合, 建立了教学-科研-创新一体化的课程模式。课程创新性地将科研诚信、数据合规和生命伦理教育融入各教学模块, 通过案例教学和项目实践, 培养了学生的 AI 药物发现思维和批判性思维能力。尽管在实施过程中面临学生基础差异、师资能力建设和平台资源支持等挑战, 但通过预训练模块、师资培训和云平台建设的改进措施, 这些问题将得到有效解决。本课程不仅可以有效提升学生的科研素养和创新能力, 也为新医科背景下药学教育的智能化转型提供了可复制、可推广的范式参考, 对培养适应 AI 时代的复合型药学人才具有重要价值和深远意义。

## 参考文献

- [1] 国务院办公厅. 关于加快医学教育创新发展的指导意见(国办发(2020)34号)[EB/OL]. (2020-09-17)[2025-11-10]. 可获得:  
[https://www.gov.cn/zhengce/content/2020-09/23/content\\_5546373.htm](https://www.gov.cn/zhengce/content/2020-09/23/content_5546373.htm).
- [2] 中共中央, 国务院. 教育强国建设规划纲要(2024—2035年)[EB/OL]. (2025-05-20)[2025-11-10]. 可获得:  
[https://www.gov.cn/zhengce/202501/content\\_6999914.htm](https://www.gov.cn/zhengce/202501/content_6999914.htm).
- [3] 教育部. 国家教育数字化战略行动2025年部署会召开[EB/OL]. (2025-03-28)[2025-11-10]. 可获得:  
[http://www.moe.gov.cn/jyb\\_xwfb/gzdt\\_gzdt/moe\\_1485/202503/t20250328\\_1185222.html](http://www.moe.gov.cn/jyb_xwfb/gzdt_gzdt/moe_1485/202503/t20250328_1185222.html).
- [4] 郑永和, 王佳宁, 陶丹. 科教协同促进科学教育高质量发展: 内涵、意义、现状与路径[J]. 电化教育研究, 2024, 45(10): 5-11.
- [5] FERREIRA FJN, CARNEIRO AS. AI-driven drug discovery: A comprehensive review[J]. ACS Omega, 2025, 10(23): 23889-23903.
- [6] TONG X, QU N, KONG X, et al. Deep representation learning of chemical-induced transcriptional profile for phenotype-based drug discovery[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 5378.
- [7] REN F, ALIPER A, CHEN J, et al. A small-molecule TNIK inhibitor targets fibrosis in preclinical and clinical models[J]. Nat Biotechnol, 2025, 43(1): 63-75.
- [8] DESAI D, KANTLIWALA SV, VYBHAVI J, et al. Review of AlphaFold 3: Transformative advances in drug design and therapeutics[J]. Cureus, 2024, 16(7): e63646.
- [9] ABRAMSON J, ADLER J, DUNGER J, et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3[J]. Nature, 2024, 630(8016): 493-500.
- [10] 澳门理工大学应用科学学院. 人工智能药物发现博士学位课程[EB/OL]. [2025-11-10]. 可获得:  
[https://www.mpu.edu.mo/esca/zh/phd\\_aidd.php](https://www.mpu.edu.mo/esca/zh/phd_aidd.php).
- [11] 杨龙华, 单丽红, 张恩, 等. 人工智能在计算机辅助药物设计模块教学中的应用与思考[J]. 药学教育, 2025, 41(5): 27-32.
- [12] 杜佳恬, 李琰, 何勤, 等. 在协调发展理念指导下的药学课程结构改革思考与初步实践[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(2): 281-284.
- [13] ANGELO JS, GUEDES IA, BARBOSA HJC, et al. Multi- and many-objective optimization: Present and future in de novo drug design[J]. Front Chem, 2023, 11: 1288626.
- [14] ZENG X, WANG F, LUO Y, et al. Deep generative molecular design reshapes drug discovery[J]. Cell Rep Med, 2022, 3(12): 100794.
- [15] ABEER ANMN, URBAN NM, WEIL MR, et al. Multi-objective latent space optimization of generative molecular design models[J]. Patterns (N Y), 2024, 5(10): 101042.
- [16] YANG Y, CHEN G, LI J, et al. Enabling target-aware molecule generation to follow multi objectives with Pareto MCTS[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 1074.
- [17] KADAN A, RYCZKO K, LLOYD E, et al. Guided multi-objective generative AI to enhance structure-based drug design[J]. Chem Sci, 2025, 16(29): 13196-13210.
- [18] LOEFFLER HH, HE J, TIBO A, et al. Reinvent 4: Modern AI-driven generative molecule design[J]. J Cheminform, 2024, 16(1): 20.
- [19] VARADI M, BERTONI D, MAGANA P, et al. AlphaFold Protein Structure Database in 2024: Providing structure coverage for over 214 million protein sequences[J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(D1): D368-D375.
- [20] BLANCO-GONZÁLEZ A, CABEZÓN A, SECO-GONZÁLEZ A, et al. The role of AI in drug discovery: Challenges, opportunities, and strategies[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(6): 891.
- [21] MOFFAT JG, VINCENT F, LEE JA, et al. Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: An industry perspective[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(8): 531-543.
- [22] LIU G, CATACUTAN DB, RATHOD K, et al. Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*[J]. Nat Chem Biol, 2023, 19(11): 1342-1350.
- [23] STOKES JM, YANG K, SWANSON K, et al. A deep learning approach to antibiotic discovery[J]. Cell, 2020, 180(4): 688-702.e13.

- [24] LIU X, LU Y, CHEN Q, et al. Deep learning-based discovery of tetrahydrocarbazoles as broad-spectrum antitumor agents and click-activated strategy for targeted cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025.
- [25] BUTTENSCHOEN M, MORRIS GM, DEANE CM. PoseBusters: AI-based docking methods fail to generate physically valid poses or generalise to novel sequences[J]. *Chem Sci*, 2024, 15(9): 3130-3139.
- [26] VAN TILBORG D, ALENICHEVA A, GRISONI F. Exposing the limitations of molecular machine learning with activity cliffs[J]. *J Chem Inf Model*, 2022, 62(23): 5938-5951.
- [27] WOGNUM C, ASH JR, ALDEGHI M, et al. A call for an industry-led initiative to critically assess machine learning for real-world drug discovery[J]. *Nat Mach Intell*, 2024, 6(10): 1120-1121.
- [28] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO releases AI ethics and governance guidance for large multi-modal models[EB/OL]. (2024-01-18)[2025-11-10]. Available from: <https://www.who.int/news/item/18-01-2024-who-releases-ai-ethics-and-governance-guidance-for-large-multi-modal-models>.
- [29] VARADI M, ANYANGO S, DESHPANDE M, et al. AlphaFold Protein Structure Database: Massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1): D439-D444.
- [30] CHENG J, NOVATI G, PAN J, et al. Accurate proteome-wide missense variant effect prediction with AlphaMissense[J]. *Science*, 2023, 381(6664): eadg7492.
- [31] ALM RA, LAHIRI SD. Narrow-spectrum antibacterial agents—benefits and challenges[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2020, 9(7): 418.
- [32] KHURANA MP, CURRAN-SEBASTIAN J, BHATT S, et al. Modelling the implementation of narrow versus broader spectrum antibiotics in the empiric treatment of *E. coli* bacteraemia[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 16986.
- [33] STRUBELL E, GANESH A, MCCALLUM A. Energy and policy considerations for deep learning in NLP[C]//Proceedings of the 57th Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics. Florence, Italy: Association for Computational Linguistics, 2019: 3645-3650.

**版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**