

•教育专题•

doi: 10.3866/PKU.DXHX201907018

www.dxhx.pku.edu.cn

增加药学专业无机化学“药味”的思考与探索

展鹏, 刘新泳*

山东大学药学院药物化学研究所, 化学生物学教育部重点实验室, 济南 250012

摘要: 无机化学是医学院校药学专业学生必修的专业基础课程。为了提高教学质量, 增强学生的学习兴趣与专业素养, 在药学专业无机化学教学中应强化与药学之间的紧密联系。文章结合教学实践, 总结了增加药学专业无机化学“药味”的思考与探索。

关键词: 无机化学; 教学方法; 药学专业

中图分类号: G64; O6

Specialized Pharmacy Education in Inorganic Chemistry Teaching

ZHAN Peng, LIU Xinyong *

Key Laboratory of Chemical Biology (Ministry of Education), Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, P. R. China.

Abstract: Inorganic chemistry is a compulsory fundamental course for pharmacy students in medical colleges. In order to improve the quality of teaching and to enhance students' interest in learning and professionalism, the close relationship between chemistry and pharmacy should be strengthened in the teaching of inorganic chemistry in pharmacy. Through the author's teaching practice, this paper explores how to make the inorganic chemistry course specialize in pharmacy.

Key Words: Inorganic chemistry; Teaching methods; Pharmacy

无机化学是医学院校药学专业学生必修的专业基础课程, 学时短, 内容多, 教学任务繁重^[1]。为了更好地适应现代药学教育的要求, 提高教学质量与学习兴趣, 培养学生的专业素养, 在药学专业无机化学教学中强化与药学之间的紧密联系是非常必要的。本文介绍了笔者在无机化学知识点药学专业化方面的思考与探索。其中包括实施科研转化教学, 做到教学相长; 结合药物研发链条介绍无机化学知识点, 做到学以致用; 增强无机化学与后续药专业课程的联系, 做到融会贯通; 密切关注药学前沿进展, 做到与时俱进; 突出中国无机药物学家的成果, 增强文化自信; 优化无机化学实验教学内容, 与理论课紧密联系, 做到知行合一。

1 实施科研转化教学, 做到教学相长

《礼记·学记》曰: “学然后知不足, 教然后知困。知不足, 然后能自反也; 知困, 然后能自强也。故曰: 教学相长也。” 教学相长本意是指教与学相辅相成。在高等学校中, 教学与科研是相互依赖、相互促进的, 将教学与科研有机结合, 是提高教育教学质量的重要保证, 也是提高学生学习兴趣、

收稿: 2019-07-12; 录用: 2019-10-16; 网络发表: 2019-10-23

*通讯作者, Email: xinyongl@sdu.edu.cn

基金资助: 山东大学 2019 年教育教学改革研究项目(2019Y278); 2017 年山东大学齐鲁医学部本科教学改革与研究项目(qlyxjy-201743, qlyxjy-201750); 山东大学药学院 2016 年及 2017 年青年教师教研课题项目

培养高素质人才的重要途径。例如,西南联大产生于战火纷飞的抗战年代,但在极其艰苦的条件下,完成了教育的使命,创立了一所当时的世界一流大学,培养了许多大师级人才。其中,西南联大的教育宗旨与教学方法、管理模式等是联大成功的重要原因。特别是,联大教授们把学术和教学紧密结合起来,以“学术”为基础展开教学活动,教授们以个性化的方式将学术运用于教学之中,同时教学内容不断推陈出新,例如通过为学生提供深入钻研的参考文献,来展示研究活动的过程。教授们能够通过课堂将正确的学术研究方向展示给学生,把相关的学术研究方法传授给学生,使其在最短的时间内受到最有效的学术熏陶,极其有利于开阔学生的眼界,培养其治学能力。同时,教授们在教学相长的过程中也创造了学术的辉煌^[2-4]。总之,中国高等教育史上这段浓墨重彩的篇章,非常值得后人借鉴与反思。

受此启发,笔者在学院教学比赛中选择“分子间作用力”这个知识点,结合笔者所在课题组在药物设计领域中的科研实践以及近期发表的成果进行讲授,取得了很好的名次;在讲授配合物时,介绍笔者在以金属离子依赖酶为靶标的抗病毒药物研究实践,“现身说法”,将金属离子、蛋白、配体之间的相互作用等前沿科学问题归结到配位化学基础知识点,提高了学生的学习兴趣,收到了良好的效果。

2 结合药物研发链条,做到用以致学

通过对无机化学内容的梳理,将具体知识点与新药研发链条的相关环节进行横向对接(表 1),建立以药物研究为纽带的无机化学知识体系,有助于学生形成系统的药学知识网络,提高药学综合性学科的融合度。同时,教师应充分利用这些密切联系,设计研究案例,实施案例教学,使基础知识点情景化、过程化,加深学生对于药物研究过程的理解,对培养符合当今需求的药学复合型专业人才具有重要的意义。

3 增强与后续药学课程的联系,做到融会贯通

无机化学作为药学专业的基础化学课,势必与药物化学、药物分析、药理学、生物无机化学等后续相关的药学课程之间存在千丝万缕的联系(表 2)^[5,6]。作为教师,应该打通无机化学与后续相关课程之间的“任督二脉”。选择合适的时机,探索基于“整合药学”理念的教学^[7,8],即以具体的药学专业课程为出发点,通过案例教学引出无机化学知识点,为药学人才培养探索新的模式与方向。

4 密切关注药学前沿进展,做到与时俱进

古人云:“苟日新,日日新,又日新”。尽管无机化学是一门基础性的学科,但是仍朝气蓬勃,在无机药物化学、元素化学、生物无机化学、细胞无机化学等领域的研究进展令人瞩目。

无机创新药物的发现与机制研究是无机化学领域的一个重要方向。与有机小分子药物不同,金属配合物中心金属离子具有 Lewis 酸性、配位化学的多样性、氧化态的可变性及丰富的光谱学、磁学性质等,这些独特性决定了金属药物具有许多其他药物无法比拟的优点^[9]。尤其是以顺铂为代表的铂类药物在癌症临床化疗中发挥了巨大作用,但是铂类药物的交叉耐药性严重限制了它们的实际疗效和使用范围,因此此类药物的修饰和改进依然是目前的研究热点。此外,钆、铜、金、钒等金属配合物及纳米制剂的治疗潜力得到了充分探讨^[10-13]。以钆配合物为代表的磁共振造影剂在临床疾病诊断中发挥着日益重要的作用,靶向、智能响应型磁共振造影剂的研究为未来精准医学奠定了基础。但是目前教材中的无机药物主要包括碳酸锂(治疗躁狂症)、硝普钠(治疗高血压急症及急性左心衰竭)、碳酸镧(高磷酸血症)等,种类有限,案例相对陈旧。

教师可结合一些科学媒体的新资讯,增加一些新颖的无机药物研发案例。例如,最近研究发现,临床上已被批准用于治疗急性早幼粒细胞白血病的三氧化二砷(砒霜的主要成分)可作为根除潜伏 HIV-1 病毒库方案的重要组分^[14]。再如,银自古以来就是一种良好的抑菌剂。研究发现银离子不仅

表 1 无机化学基础知识点与药物研发链条各环节之间的联系

无机化学知识点	药物研发相关内容	药物研发链条中的环节
溶解与沉淀	胃舒平、硫酸钡、枸橼酸铋	药物制备与使用
溶解与沉淀	中国药典中杂质氯化物的检查、重金属的检查	药物质量控制
溶解与沉淀	痛风、龋齿、血管钙化、骨矿物代谢(骨质疏松)	疾病发生机制
溶解与沉淀	免疫沉淀反应	药物作用机制研究
一氧化氮的分子结构	药用分子一氧化氮	药物设计(前药)
一氧化碳的分子结构	药用分子一氧化碳	药物设计(前药)
单线态氧	光动力学治疗	药物设计
分子间作用力 (范德华力、氢键)	药物与受体的键合作用	基于靶标的药物设计
分子间作用力	共晶	药物研发中的关键技术
元素化学 (碱金属与碱土金属)	干燥剂: 硫酸钠、硫酸镁	药物合成后处理(滤液干燥)
元素化学 (碱金属与碱土金属)	氯化钙不能干燥氨与乙醇	药物合成后处理(溶液干燥)
元素化学 (碱金属与碱土金属)	红外光谱中, 溴化钾压片	化合物结构确证
元素化学(冠醚)	金属离子探针	化学生物学研究
镧系元素	基于镧系金属的双功能纳米探针 ^[5]	酶活性检测分析(药物筛选)
稀土元素	碳酸镧(高磷酸血症); Ce(NO ₃) ₃ (与磺胺嘧啶银联用治疗烧伤); [Gd(DTPA)(H ₂ O)] ²⁻ (核磁共振成像造影剂)	无机药物应用
过渡金属	铂类抗肿瘤药物	无机药物应用
缓冲溶液	细胞培养基	药物筛选
缓冲溶液	pH 控制	药物制剂
酸与碱	药物的解离(pK _a)对活性及药代性质的影响	药物结构优化
酸与碱	水合溶剂中酸、碱和盐对药物结晶纯化的影响 ^[6]	药物合成工艺研究
软硬酸碱理论	金属离子依赖性酶中的金属离子选择性问题: 银离子与巯基的结合, NCP7 中锌离子与巯基的结合;	基于靶标的药物设计
配合物	金属离子依赖性靶标(整合酶、RNASE H、NCP7)	药物设计
配合物	过渡金属元素作为催化剂。	药物合成
配合物	[Gd(DTPA)(H ₂ O)] ²⁻ 作为核磁共振成像造影剂	诊断药物
氧化还原	生物传感器	疾病诊断与药物作用机制

有效抑制各种耐药菌, 还能增强抗生素的抑菌谱。近日, 中山大学孙红哲教授课题组利用等电点聚焦液相色谱-凝胶电泳柱-电感耦合等离子体质谱联用技术阐明了银离子通过与金黄色葡萄球菌巯基还原蛋白(酶)系统结合, 进而发挥抗菌活性的分子机制^[15]。其他例子还包括一种新型的螯合型铜锌超氧化物歧化酶特异抑制剂及其在活性氧信号通路研究中的应用^[16]、铋类化合物在抗菌剂等方面的应用等(孙红哲教授在该领域做出了突出成果)^[17,18]。

在元素化学领域, 硒、铁、锌等人体必需微量元素的生物活性、作用机制与应用研究日益广泛深入^[19-21]。此外, 在元素化学的教学中, 可结合相关科学资讯, 充分利用新鲜的案例来丰富教学内容。例如, 消灭顽固细菌生物被膜的利器之“越王青铜剑”——食盐促进的铜芬顿反应等^[22]。

表 2 无机化学基础知识点与后续课程之间的联系

无机化学基础知识点	与后续相关课程的联系
分子间作用力	药物化学(药物设计)
溶解与沉淀	分析化学(沉淀滴定法和重量分析法)
酸与碱	药物化学(药物物理化学性质与结构之间的关系)
酸与碱	分析化学(酸碱滴定法)
氧化还原	生物化学(生物氧化)
氧化还原	分析化学(氧化还原滴定法)
配位化合物	分析化学(配位滴定法)
配位化合物	生物无机化学

生物无机化学作为无机化学与生物、医药领域的交叉前沿学科, 在过去几十年得到了迅猛发展, 在多个研究方向得到拓展与创新, 如无机药物及其作用机理、无机物与生物大分子的作用、金属蛋白和金属酶与细胞生物无机化学、金属离子与细胞的作用、稀土元素生物无机化学、生物矿化、生物传感器、转化医学、环境生物无机化学等多个方面^[23-25]。在生物医药领域, 主要研究内容包括: 内源性无机小分子及金属离子的内稳态调控机制以及它们参与调控生命过程的机制; 外源性无机小分子对生命过程的干预, 其生理、药理或者毒理的作用及其机制^[26]。特别是, 生物分子的特异性识别及其在生物体内的作用机制与疾病的发生及治疗密切相关, 是解决癌症、老年痴呆症等严重危害人类健康与生命问题的关键, 从分子、基因及细胞水平探讨金属离子及其化合物与上述疾病的关系, 通过合理的配体设计及活性筛选, 可能发现潜在的药物分子, 已成为生物无机化学领域十分活跃交叉研究课题^[27]。

5 突出中国无机药物学家的成果, 增强文化自信

“文化自信, 是更基础、更广泛、更深厚的自信。” 中医中药是我国的国粹, 我国古代很早就应用无机化学药物。例如, 《本草纲目》中蕴藏有大量宝贵的药物资源。在所有的本草著作中, 《本草纲目》收录的矿物药物最多, 其中土部药 61 种, 金石玉部 161 种, 共 222 种。水银、锑、铋等矿物药的使用领先欧洲数百年, 反映了我国古代科学家在无机药物领域的辉煌成就^[28]。受传统科学的启发, 20 世纪 70 年代, 哈尔滨医科大学附属第一医院张亭栋等科学家以“癌灵一号”(主要成分是砒石, 含三氧化二砷)治疗恶性血液病获得一定疗效, 从此开始了三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的历程^[29-31]。现代科学利用砒霜治疗白血病取得重大进展, 以陈竺、陈赛娟和王振义为代表的科学家开展了三氧化二砷治疗白血病的分子机制学研究, 提出三氧化二砷诱导 PML 和 PML-RAR α 降解的机制, 发现将三氧化二砷与西药结合起来用于治疗白血病, 使急性早幼粒细胞白血病患者的“五年无病生存率”从约 25%跃升至约 95%。目前, 这种联合疗法已经成为全世界急性早幼粒细胞白血病的标准疗法, 挽救了数以万计患者的生命, 为人类的健康做出重大的贡献。砒霜药用价值及作用机制研究越来越受到学界关注^[32]。2018 年, 福建医科大学的卢坤平等人发现了三氧化二砷治疗多种癌症的新机制: 可强力非共价结合细胞内 Pin1 活性位点, 灭活多种癌蛋白, 激活许多肿瘤抑制因子, 抑制癌细胞生长^[33]。

新中国成立以来, 王夔、计量年、毛宗万、郭子健、孙为银、孙红哲等几代科学家在无机药物

化学、生物无机化学、稀土药物、金属(蛋白质)组学等领域做出了卓越的贡献^[34-38]。他们的事迹及代表性成果可以作为无机化学阅读材料,对丰富教学内容,提高学习兴趣,增强“文化自信”具有重要的意义。

6 优化实验教学内容,做到知行合一

无机化学实验是药学专业的基础课程,无机化学实验教学是基于实践的基础之上,对于提高学生的动手操作能力具有十分重要的作用。此外,它与理论教学相辅相成,离不开理论的指导。因此,在无机化学实验教学中,不仅让学生知其然,知道如何操作,更应该知其所以然,知道操作背后的理论依据或相关知识点。例如药用氯化钠的制备与质量检查实验中,不仅让学生熟练掌握常压过滤、减压抽滤等操作,更要结合药典知识指导药物杂质限量检查的一般原理,以及沉淀反应、沉淀剂过量、同离子效应、盐效应等相关的无机化学理论课知识点,做到实验操作与基础理论的“知行合一”。一个普遍存在的问题是,现有教材中实验内容陈旧,与理论课脱节的现状,有必要进行实验课内容的改革。

7 结语

综上所述,笔者围绕如何增强药学专业无机化学“药味”这一问题,进行了深入的思考,提出并实施了以下措施:进行科研转化教学,结合药物研发链条进行知识点的梳理,增强无机化学与后续药学专业课程的联系,实时补充药学前沿进展,突出中国无机药物学家的成果,优化实验教学内容,突出药学特色,与理论课程相辅相成;有利于促进教学相长、用以致学,使知识融会贯通;密切关注药学前沿,与时俱进;通过课程的学习达到增强文化自信、知行合一的目的。问卷调研发现,大部分学生认可基于上述理念的教学改革,认为改革后的课堂内容更加丰富多彩,授课形式更加灵活多样,学习兴趣更加浓厚^[39,40]。

在此基础上,为进一步提高教学效果,对任课教师的素质提出了更高的要求,“博学笃志,切问近思。”在课堂之外,除了系统查阅、钻研新文献,多看国外无机化学新教材,合理吸收一些新的教学成果。同时应灵活地采取案例教学、翻转教学、思维导图教学等多种教学方式,并运用雨课堂等现代教学技术。以上努力必然能打造出“药味”十足的无机化学“金课”!

参 考 文 献

- [1] 展鹏,康东伟,屈直言,喻路兵,刘新泳. 药学教育, **2018**, 34 (6), 43.
- [2] 吴小征. 西南联大学术与教学互动初探[D]. 昆明: 云南大学, 2010.
- [3] 王喜旺,韩书保. 教育理论与实践, **2009**, 29 (3), 61.
- [4] 黄元国. 大学卓越教学研究[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2014.
- [5] Feng, D.; Tian, F.; Qin, W.; Qian, X. *Chem. Sci.* **2016**, 7 (3), 2246.
- [6] Cox, B. G. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19 (12), 1800.
- [7] 伍丹,姚秋萍,严敏,李勇. 管理学家, **2012**, No. 19, 567.
- [8] 王涛,宋丽华,郭春花,李瑞燕,来丽娜,张晓京,田海英,李海菊,刘环. 化学教育, **2014**, 35 (20), 38.
- [9] 黄美玲,武亚玲,赵攀,杨晓达. 化学进展, **2013**, 25 (4), 650.
- [10] 孙悦文,金素星,王晓勇,郭子建. 化学进展, **2018**, 30 (10), 1573.
- [11] 韩尽斌,曲毅,徐新春,朱建民. 现代中西医结合杂志, **2014**, No. 18, 2034.
- [12] 冯静楠,周荫庄. 化学通报(印刷版), **2007**, 70 (10), 741.
- [13] 陈相,巢晖,计亮年. 无机化学学报, **2015**, 31 (9), 1667.
- [14] Yang, Q.; Feng, F.; Li, P.; Pan, E.; Wu, C.; He, Y.; Zhang, F.; Zhao, J.; Li, R.; Feng, L.; Hu, F.; Li, L.; Zou, H.; Cai, W.; Lehner, T.; Sun, C.; Chen, L.

- Adv. Sci.* **2019**, *6* (13), 1900319.
- [15] Liao, X.; Yang, F.; Li, H.; So, P. K.; Yao, Z.; Xia, W.; Sun, H. *Inorg. Chem.* **2017**, *56* (24), 14823.
- [16] Dong, X.; Zhang, Z.; Zhao, J.; Lei, J.; Chen, Y.; Li, X.; Chen, H.; Tian, J.; Zhang, D.; Liu, C.; Liu, C. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (9), 6251.
- [17] Wang, R.; Lai, T. P.; Gao, P.; Zhang, H.; Ho, P. L.; Woo, P. C.; Ma, G.; Kao, R. Y.; Li, H.; Sun, H. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 439.
- [18] Li, H.; Wang, R.; Sun, H. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52* (1), 216.
- [19] 陈宝泉, 史艳萍, 李彩文, 刘玉明. 化学通报, **2011**, *74* (8), 709.
- [20] 郑礼胜, 刘学中, 崔艳丽, 袁永兵, 李红珠, 刘东博. 药物评价研究, **2016**, *39* (4), 677.
- [21] 石磊, 糜志远, 张迎庆. 广州化工, **2012**, *40* (7), 57.
- [22] Wang, L.; Miao, Y.; Lu, M.; Shan, Z.; Lu, S.; Hou, J.; Yang, Q.; Liang, X.; Zhou, T.; Curry, D.; Oakes, K.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (43), 5862.
- [23] 杨晓达, 张天蓝, 王夔. 化学进展, **2004**, *16* (5), 836.
- [24] 杨频, 薛绍武. 化学进展, **2004**, *16* (4), 667.
- [25] 王本, 唐睿康. 化学进展, **2013**, *25* (4), 633.
- [26] Iovan, D. A.; Jia, S.; Chang, C. J. *Inorg. Chem.* **2019**, doi: 10.1021/acs.inorgchem.9b01221.
- [27] 张金超, 胡毅, 余四旺, 高愈希, 张海松. 化学进展, **2013**, *25* (4), 469.
- [28] 赵守训, 杭秉茜, 赵菁华. 亚太传统医药, **2006**, 49.
- [29] 饶毅, 黎润红, 张大庆. 科技导报, **2015**, *33* (20), 132.
- [30] 饶毅, 黎润红, 张大庆. 中国科学(生命科学), **2013**, *43* (8), 700.
- [31] 陈士奎. 中国中西医结合杂志, **2017**, *37* (11), 1292.
- [32] 王思力, 赵辉, 韩忠朝. 临床血液学杂志, **2005**, *18* (3), 190.
- [33] Kozono, S.; Lin, Y. M.; Seo, H. S.; Pinch, B.; Lian, X.; Qiu, C.; Herbert, M. K.; Chen, C. H.; Tan, L.; Gao, Z. J.; Massefski, W.; Doctor, Z. M.; Jackson, B. P.; Chen, Y.; Dhe-Paganon, S.; Lu, K. P.; Zhou, X. Z. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 3069.
- [34] 王夔. 中国处方药, **2003**, No. 10, 48.
- [35] 杨晓改, 杨晓达, 王夔. 化学进展, **2007**, *19* (2), 201.
- [36] 杨晓改, 王琴, 刘竟成, 王夔. 化学进展, **2009**, *21* (5), 890.
- [37] 李荣昌, 杨晓达, 王夔, 倪嘉缙. 中国稀土学报, **2004**, *22* (1), 1.
- [38] 郭子建, 毛宗万, 曲晓刚. 中国科学(化学), **2017**, *47* (2), 117.
- [39] 展鹏, 刘新泳. 大学化学, **2019**, doi: 10.3866/PKU.DXHX201906014.
- [40] 展鹏, 蒋小飞, 王艺铭, 兰共德, 刘新泳. 大学化学, **2019**, doi: 10.3866/PKU.DXHX201904016