

## 医用有机化学课程中的案例教学

刘坚华, 林琦, 姚莉韵, 杨秀岩, 杨若林\*

上海交通大学基础医学院, 上海 200025

**摘要:** “医用有机化学”是医学院各专业一年级学生的必修课, 该课程难度较高, 核心内容与临床实践相关性较低, 容易使学生产生畏难情绪。我们在教学中通过引入真实临床案例, 使学生认识到有机化学知识与临床的相关性, 进而激发医学生们对课程学习的热情。

**关键词:** 医用有机化学; 案例教学; 临床实践

**中图分类号:** G64; O6

## Case Studying in Medical Organic Chemistry Course

Jianhua Liu, Qi Lin, Liyun Yao, Xiuyan Yang, Ruolin Yang\*

Basic Medicine Faculty, Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200025, China.

**Abstract:** “Medical Organic Chemistry” is a compulsory course for first-year students in various majors of the medical school. The course is challenging, and its core content is less relevant to clinic practice, which easily creates a sense of difficulty for students. In our teaching practice, we introduce real clinical cases to uncover the linkage between organic chemistry knowledge and clinical practice, thereby stimulating the enthusiasm of medical students for learning the course.

**Key Words:** Medical organic chemistry; Case teaching; Clinic practice

“医用有机化学”是我校医学院为临床、口腔、儿科等专业一年级学生开设的必修课, 课程内容涵盖有机化学基础理论及生物相关分子的结构与性质。该课程的教学重点是通过讲解官能团结构与性质的关系让学生建立“结构决定性质”的分子世界通则, 通过对糖、氨基酸、蛋白质、核酸的结构与性质的介绍让学生理解“量变导致质变”的自然辩证法规律, 通过讲解对映异构体的生物学活性差异、同一反应物在不同条件下的不同反应等内容让学生认识到分子世界中相互作用的复杂性, 同时通过课程的系统学习让学生建立理学思维, 为学生后期学习生物化学、药理学、细胞生物学等学科奠定基础。

医学专业的学习对学生的理学思维有较高的要求。欧洲、美国、加拿大等国家的医学院都要求学生在学习医学基础课程前完成数学、物理学、化学等课程的学习。但是理学思维的培养是一个漫长的过程, 理学课程难度相对较高、与医学职业和临床实践相关性较低, 往往不能引起医学生的学习兴趣。在有机化学课程讲授时, 如果仅仅关注一般的有机反应, 学生往往会觉得很枯燥, 还会产生“学这些没什么用”的想法, 因此“医用有机化学”在教学内容上需要体现“医用”特色。案

收稿: 2023-07-20; 录用: 2023-09-21; 网络发表: 2023-10-23

\*通讯作者, Email: yangruolin@sjtu.edu.cn

基金资助: 上海交通大学医学院 2022 年度一流本科课程

例教学法比“灌输式”教学能让学生有更多收获<sup>[1]</sup>，引入临床真实案例可以引导学生将理论与临床实践相结合，更容易激发学生对本课程的学习热情；同时在案例教学中引入思政元素，既能引导学生逐步培养严谨的科学精神，也能培养学生的职业使命感，达到“润物细无声”的教育效果。以下就在我们在教学中使用的案例进行说明。

## 1 苯酚案例——化合物溶解性、酸/碱性

案例：2002年某高校海洋生物中心实验室的一位女研究生在配制苯酚溶液时不慎将少量固体苯酚沾到面部，接触面产生灼烧感，随后逐渐红肿。该生立即去往附近某三甲医院急诊科就诊，接诊医生对如何处理苯酚腐蚀皮肤非常陌生，遂给实验室中的化学老师打电话询问苯酚的性质。请学生讨论这名患者应该如何治疗，同时请学生根据苯酚的化学性质思考其在临床中是否有应用的可能性。

这个案例涉及到了具有腐蚀性的化合物苯酚，即石炭酸污染皮肤后的救治。对这个案例的讲解，也是引导学生学习化学品污染皮肤后救治的一般性原则的过程，即首先移除污染物，之后根据污染物的理化性质、生理活性进行后续处理。在通常的有机化学教学中教师会更重视化合物的化学性质，对其物理性质的重视程度较低。但对于污染皮肤的化合物而言，其溶解性的影响格外重要。在移除污染物时首先要考虑污染物是水溶性还是脂溶性，从而选择合适的清洁溶剂。另外，由于皮肤不是光滑表面，对于不能通过清洗彻底去除的残留污染物要根据其酸、碱性进行后续处理。因此，通过化合物结构初步判断溶解性和酸、碱性应是医学生必备的基本能力，也是医用有机化学教学中需要对学生反复训练的内容。在已知污染物名称的情况下，医生将很容易获知其结构。比如苯酚是苯基与羟基连接形成的化合物，其中羟基是亲水性基团，苯基是疏水性基团，苯基在分子中占比更大，因此可以推测苯酚更容易溶于有机溶剂。同时，羟基中的O—H键是极性共价键，苯基比醇中的烃基能更有效地分散氧负离子中的负电荷，从而使苯酚呈现弱酸性( $pK_a = 9.89$ )。在清洁皮肤表面的苯酚时，应首选医用酒精作为清洁溶剂，以使苯酚尽可能溶解并去除，减少对皮肤的灼伤。对于残留的苯酚，需要利用其弱酸性，采用弱碱性溶液进行中和去除。

另外，由于苯酚酸性较弱而腐蚀性较强，因此可用于碍容性皮肤病的治疗<sup>[2]</sup>。虽然一年级的医学生还未学习皮肤的生理和一般皮肤病的治疗方案，但对于苯酚在皮肤病治疗中应用的简单介绍可以帮助学生培养全面认识事物的能力，也有助于学生建立辩证思维模式。

## 2 顺苯磺酸阿曲库铵案例——反应条件

案例：顺苯磺酸阿曲库铵(图1)是目前临床上应用最多的中时效非去极化肌松药，用于麻醉诱导时为气管插管的顺利进行提供良好的肌松条件及全麻时减少肌张力。该药的麻醉效果不受年龄影响<sup>[3]</sup>，体内代谢方式主要为Hofmann消除，代谢过程不依赖肝肾功能，且代谢产物无积蓄作用。某酮症酸中毒患者在全麻手术中需行气管插管术，使用顺苯磺酸阿曲库铵作为辅助用药，请学生思考是否应使用正常剂量(0.15 mg/Kg体重)给药？

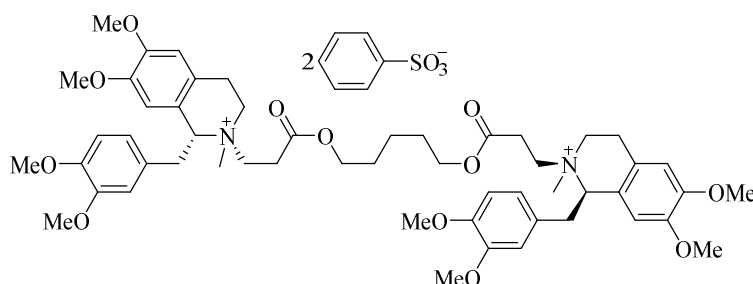


图1 顺苯磺酸阿曲库铵 (Cisatracurium besilate)

这个案例涉及了酮体( $\beta$ -丙酮酸、 $\beta$ -羟基丁酸、丙酮)生成及胺类化合物的Hofmann消除。酮体是脂肪(甘油三酯)代谢的产物,呈酸性。脂肪分解时先水解为高级脂肪酸,之后在肝内经 $\beta$ -氧化过程生成乙酰辅酶A,同时生成大量ATP(三磷酸腺苷)。部分乙酰辅酶A代谢为酮体后输出肝外。当胰岛素不足或糖缺乏时,脂肪分解会增多,I型糖尿病患者就极易出现酮症酸中毒。

通常在讲解Hofmann消除时教师会更更多地关注于反应机理的讲解,并要求学生能预测反应主产物。胺类消除时被消除基团需满足反式共平面的动力学需求,且由于空间位阻效应,伯胺类化合物消除的主产物是取代较少的烯。在顺苯磺酸阿曲库铵的案例中,消除产物的预测并不重要,重要的是反应条件。Hofmann消除是碱催化的亲核反应,酸中毒患者对该药的代谢能力会弱于常人,因此给药剂量需要酌情减少,以防止患者出现术后肌松残余阻滞。

由于患者自身的差异,即便是质量合格的药物,按照正常用法和用量也可能导致不良反应。与剂量相关的量变型不良反应在临床中发生率较高<sup>[4]</sup>,对于医学生来说,了解影响药品代谢的因素,确保在临床中合理用药是职业技能中非常重要的部分。通过这个案例的介绍能使认识到药品的化学性质对其临床应用的影响。未来的医务工作者不仅需要掌握临床知识,也需要了解相关学科的内容。广泛涉猎、终生学习不仅是自我完善的需要,也是医师职业的需求。

### 3 青霉素案例——官能团性质

案例:青霉素G钠(图2)为粉针剂型注射用药,需现用现配。因秋冬交替,医院患者激增,某护士为提高工作效率,特意提前配好部分青霉素G钠注射液,以便患者有需求时可以立即注射,减少其他患者的等候时间。请学生讨论该护士的做法是否正确,并探讨青霉素G钠为什么不能制备为口服剂型。

这个案例涉及羧酸衍生物的性质和环状结构的热力学稳定性。青霉素G钠是 $\beta$ -内酰胺类抗生素,可阻碍细菌细胞壁的合成,内酰胺环是活性必需基团,开环后活性丧失。酰胺是羧酸衍生物中发生亲核反应活性最差的一类,其水解通常需要在加热和酸/碱催化条件下完成,但青霉素G钠中的内酰胺环是四元环,属于热力学不稳定环系。因此,其水解仅需要酸/碱/酶的催化,不需要加热。青霉素G钠溶液的pH为5.0–7.5<sup>[5]</sup>,而使其稳定的pH为6.0–6.8<sup>[6]</sup>,因此提前配好青霉素G钠溶液会导致其药效下降。人胃液pH的正常范围是0.9–1.5,肠液pH的正常范围是7.6–8.6,青霉素G钠在这两种环境中都会水解,所以不能制备为口服剂型。

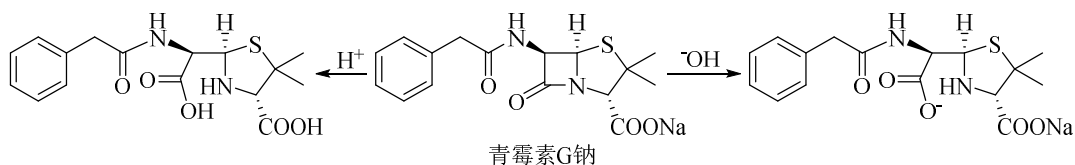


图2 青霉素G钠及其在酸性和碱性条件下的水解

通过这个案例的探讨,学生可以认识到多官能团化合物的性质是多种因素的集合,从而加深他们对于有机化合物“结构决定性质”这一概念的理解,同时能培养全面思考问题的能力。此外,本案例中护士预先配制青霉素G钠注射液的初衷是为了更好地为患者服务,但由于相关知识的缺乏,所采取的行动违背了科学,最终事与愿违。通过这个案例的讨论,可以引导学生们意识到践行医学生誓言不仅要靠意愿,更需要具备扎实的专业知识、奉行科学精神。

### 4 N,N-二甲基亚硝酸胺案例——反应机理、有机物分析

案例:2013年某高校医学院一名研究生喝了一口寝室饮水机内的水后,出现身体不适,被送至医院就诊,15日后该生因抢救无效死亡。之后警方通报,在该生寝室的饮水机残留水中检测出了N,N-

二甲基亚硝酸胺。请学生对这个案例的诊治进行探讨, 并思考 $N,N$ -二甲基亚硝酸胺可能的致癌机理。

这个案例涉及到了经口摄入有毒化合物的治疗和亚硝酸胺类化合物的致癌机理。对这个案例的探讨也是初步引导学生学习中毒救治的一般性原则的过程, 即首先移除致毒物质(催吐、洗胃), 之后根据化合物性质进行针对性治疗, 有解毒剂者使用解毒剂, 无解毒剂者在致毒物损伤脏器前及时进行血液净化以清除致毒物质, 同时给予一般性支持治疗。 $N,N$ -二甲基亚硝酸胺没有直接致癌作用, 但是在人体内会代谢生成 $N$ -甲基亚硝酸胺<sup>[7]</sup>, 这个化合物和伯胺与亚硝酸反应的中间体类似, 是不稳定的结构, 会进一步分解为碳正离子(图3)。DNA中的碱基、蛋白质中氨基酸残基中的氨基、羟基、巯基都具有亲核性, 可以和活泼的碳正离子结合, 从而产生强烈的致癌作用。

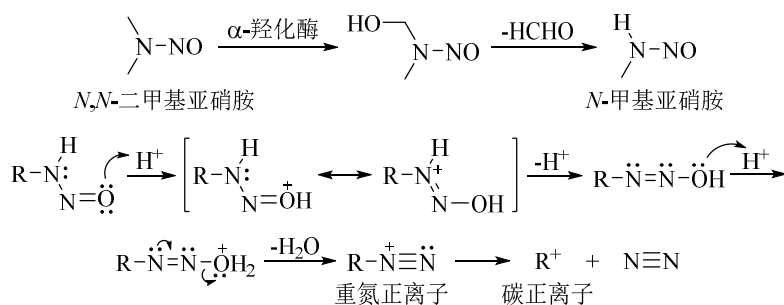


图3  $N,N$ -二甲基亚硝酸胺在体内的代谢及致癌机理

这个案例救治的难点在于中毒是在隐匿情况下发生的, 患者本人并不知道自己中了毒, 所以医生通常会根据患者的临床表现如呕吐、腹痛等诊断为肠胃炎, 从而错过血液净化的最佳时机。通过这个案例的讨论可以引导学生建立隐匿中毒的概念, 即便这不是临床上的大概率事件, 但是对生命的敬畏始终应是医学生不懈努力的动力。学生应懂得为了职业生涯中可能会遇到的极低概率的患者, 在学习阶段无论付出怎样的辛劳都是值得的。当怀疑患者可能遭遇了隐匿中毒时, 应在第一时间通过对患者的血液、尿液进行检测来排除或确认。多数医学院临床、儿科专业的学生都不开设药物分析课程, 可以藉此案例将有机物分析作为选修内容介绍给学生, 告知他们可以借助LC-MS/MS(液相色谱-质谱/质谱联用仪)对常见毒物进行确认, 在有条件的情况下还可以借助LC-NMR(液相色谱-核磁共振联用)技术和微谱数据库对患者体内的有机化合物进行确认。医学生并不需要掌握仪器分析原理, 也不需要会亲自操作仪器, 只需要知道有哪些方法可以检测毒物就能帮助他们在日后正确应对类似事件。

以上案例可以由教师在课程中讲授, 也可以由学生进行讨论。通过这些案例的学习和讨论, 医学生们不仅能初步了解有机物中毒、污染皮肤后的一般救治原则, 也能认识到有机化学知识与临床实践有着千丝万缕的联系, 从而提升学习这门课程的内在动力。

### 参 考 文 献

- [1] 王冠海, 黄群发, 梅俊. 山东化工, 2021, 50 (11), 211.
- [2] 陈晓琪, 李亚南, 曲萍. 中国医院药学杂志, 2005, No. 5, 454.
- [3] 李建玲, 熊莉, 谭震超. 药品评价, 2016, 13 (16), 41.
- [4] 沈奇, 董瑜. 现代临床医学, 2007, No. S1, 89.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [6] 黄玉玲. 中国临床医药杂志, 2003, 68, 111.
- [7] 陆婷婷, 朱小芳, 林东翔, 李燕, 周蓉. 广东化工, 2021, 23 (48), 88.