

文章编号: 2617-6084 (2024) 01-0027-08

走向真实情景的药学专业分析化学类课程考试

林海树*, 曹纪亮, 赵伟宁, 张柯达, 王思远

(深圳技术大学 药学院, 广东 深圳 518118)

摘要: 药学专业的分析化学类课程主要包括分析化学及药物分析, 都是实践性、应用性极强的课程。因此, 很有必要在真实情境中学习, 同时, 也要在真实情景中考察学生对知识和技能的掌握。本文介绍新加坡国立大学及深圳技术大学在药学专业分析化学类课程考试中使用真实情境试题的经验, 讨论这类试题的编制流程、形式及在考试中的表现。由于真实情境试题在考试中具有适当的难度和良好的区分度, 这种考查方式值得借鉴推广。

关键词: 分析化学类课程; 真实情景; 考试

中图分类号: O657; R917 **文献标志码:** A

分析化学是化学的一个重要分支, 主要研究物质的组成、含量、结构和形态。由于分析化学的知识和技能广泛地应用于药物研发、生产、流通、管理、质量控制和药学服务, 药学专业人才应该掌握好这方面的知识和技能。分析化学和药物分析这两门课通常被划入分析化学类课程, 都是中华人民共和国《普通高等学校本科专业类教学质量国家标准》建议的药学专业必修课程^[1]。分析化学强调的是基础, 侧重于分析的理论及各种分析方法的化学原理; 而药物分析强调的是应用, 侧重于如何把分析理论和方法应用于解决具体药学的问题。这两门课息息相关, 密不可分, 国外的许多高校同样把分析化学类课程列入药学本科教育的必修课程, 教学专题同国内高校差别不是太大。总之, 分析化学类课程在本科药学教育中有不可替代的地位。

分析化学类课程属于应用型课程, 很容易在我们身边找到真实的范例。因此, 要避免抽象的理论教学, 应该大量使用真实世界例子 (real-world example), 尤其是与日常生活息息相关或社会知名度很高的例子来传授知识和技能, 这才是行之有效、同学们喜闻乐见的教学方法。考试是教学的重要一环, 考试的一个重要目的是检查教学的成效。药学专业培养的是应用型人才, 教学效果好不好, 主要看学生会不会运用所学的知识与技能来解决科学研究、工业生产及临床实践中遇到的实际问题。显然对于分析化学类课程, 在分析实践中考查学生是最可信的考查方式, 但由于时间、资源限制, 这并不可行。国内外大学最常见的期末考试方式是两个小时的笔试, 在这种考试方式下, 使用真实情景问题 (real-life scenario question) 来考查学生运用知识、分析问题、解决问题的能力, 相对来讲, 是比较经济、可行的。此外, 药品是一种特殊的商品, 其研发、生产、流通在各个国家都受到法律法规的严格限制和约束。因此, 药政法规和行业标准方面^[2]的教育同样是药学教育不可缺失的部分。在

投稿日期: 2022-09-22

基金项目: 深圳技术大学教学研究和改革项目 (20221026)

作者简介: 林海树 (1975-), 男 (新加坡公民), 祖籍广东潮阳, 副教授, 博士, 研究方向为体内药物分析, Tel. 0755-2325 6717, E-mail linhaishu@sztu.edu.cn.

考查学生的时候,可以用药政法规、产业界行业标准来充实考试题目,增加考题的规范性、严谨性和实景性。

本文通信作者在新加坡国立大学学习、工作累计超过 20 年,最后 10 年,在药学系任教,长期教授本科、研究生的分析化学类课程,在教学上做了一些新的尝试,在考试中大量使用真实情景问题来考查学生的分析水平;最近两年,加盟深圳技术大学药学院,继续从事本科分析化学和药物分析的教学,把在新加坡国立大学已开展的教学改革坚持下来,让分析化学类课程考试进一步向实景化发展,积累了一些经验,也有不少教训,现总结出来,以飨读者。

1 真实情景试题的编制流程

编制真实情景试题的流程见图1。首先,要确定考查的单个或多个知识点;然后,通过文献检索,在药典或其他公开发表的文献中找寻可用的真实情景的原始素材,直接使用真实情景或对原始素材做提炼、加工、适当简化,编写试题。考试后,要对试题的难度、区分度进行分析,总结其优缺点,作适当的修改,以便编写下一次考试的题目。



Fig. 1 Procedures for preparation of real-life scenario assessment questions

图 1 编制真实情景试题的流程

2 真实情景试题的形式

真实情景试题本质上考查的是定性判断和定量计算,其具体格式与传统的考试题目并无太大差异,一样可以做到题型多样化,可以是填空题、选择题、综合性的问答和计算题,考查的范围可以是单知识点、双知识点或综合多个知识点的大题。

2.1 单知识点填空题

在鉴别依地酸二钠时,《中国药典》2020年版规定:“取本品2 g,加水25 mL使溶解,……”。药典允许的依地酸二钠的称取量是 ___ g,水的加入量是 ___ mL。

这道题的真实情景出自药典原文,考查的是有效数字修约规则,本质上是修约运算的逆运算,出题者有意选一个是奇数结尾的数字,而另一个是偶数结尾的数字,考查学生对修约规则,即“四舍六入五留双”的掌握程度。第一个空格应该填:1.5~2.5,第二个空格应该填:24.6~25.4。

2.2 多知识点填空题

在测定格列美脲含量时，《中国药典》2020年版规定：“取本品约10 mg，精密称定，……”。如果用最小刻度为0.01 mg的电子天平来称，药典允许的称取范围是_____。

这道题的真实情景同样出自药典原文，考查3个知识点，即最大绝对误差、药典所规定的“约”和“精密称定”的要求。能正常工作的电子天平允许最大绝对误差为其最小刻度的1个单位，本情景下应为0.01 mg；药典所规定的“约”指的是称取量不超过目标量的 $\pm 10\%$ ，本情景下仅满足取本品约10 mg可称9.00~11.00 mg；药典所规定的“精密称定”是指称取重量应准确至所取重量的千分之一，当用最小刻度为0.01 mg的电子天平来称时，至少要称10.00 mg以上才行。综合上述要求，空格应该填：10.00~11.00 mg。

2.3 单知识点选择题

选择十八烷基硅烷键合硅胶（C18）为高效液相色谱（HPLC）的固定相，乙腈和水的混合物为流动相，分离下列芪类化合物（结构见图2），假设它们能被完全分开，图2所示哪个化合物具有最长的保留时间？

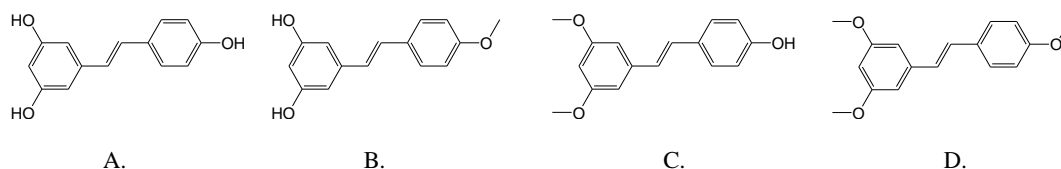


Fig. 2 Chemical structures of some stilbenes

图 2 某些芪类化合物的化学结构

这道题是模拟的真实情景，本文通信作者长期从事这类天然产物的色谱分析及药物代谢动力学的研究^[3-5]。这道题属于定性判定题，考查被分离物极性与反相色谱保留时间的关系，极性越大的被分离物在 C18 填料上保留时间越短，反之亦然，由分子结构可知 D 极性最小，故 D 为正确答案。

2.4 多知识点综合性选择题

西多福韦（cidofovir）是一种抗病毒药物，在某临床药物代谢动力学试验中，研究人员以稳定同位素标记的西多福韦为内标（internal standard, IS），用液相色谱—质谱联用仪测量患者血浆西多福韦浓度。西多福韦及内标结构见图 3，计算机预测西多福韦的解离常数（pKa）值为 2.29，油水分配系数（clog D）值见表 1。

Table 1 clog D values of cidofovir at different pH

表 1 在不同 pH 值下西多福韦的 clog D 值

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Clog D	-3.46	-3.44	-3.41	-3.53	-4.05	-4.73	-5.19	-5.70	-5.93	-5.96

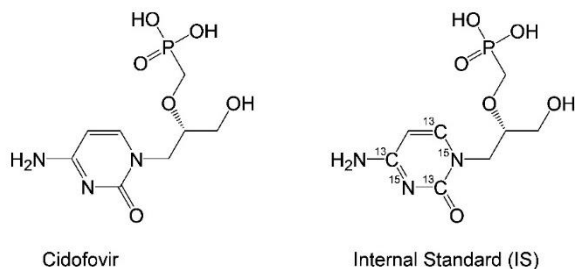


Fig. 3 Chemical structures of cidofovir and its internal standard

图 3 西多福韦及其内标的化学结构

这道题是模拟的真实情景^[6-7]，3 个相互独立的选择题都用此情景，综合考查多个知识点，多种技能。

① 如果西多福韦的分子离子的荷质比 (m/z) 为 M ，那么内标的分子离子的 m/z 是多少？

- A. $M + 1$ B. $M + 2$ C. $M + 3$ D. $M + 4$ E. $M + 5$

由图 3 可知，用稳定同位素标记的西多福韦（内标）的分子量比非标记的西多福韦多 5 道尔顿，故 E 为正确答案。

② 下列哪种说法是正确的？

- I. 西多福韦在 C18 的固相萃取（solid phase extraction）柱上保留不好。
 II. 液液萃取（liquid-liquid extraction）不应用来预处理含有西多福韦的血浆样品。
 III. 阴离子交换固相萃取柱不应用来预处理含有西多福韦的血浆样品。
 IV. 蛋白沉淀法不应用来预处理含有西多福韦的血浆样品。

- A. I 和 II B. I 和 III C. I 和 IV D. II 和 III E. III 和 IV

由图 3、表 1 及 pK_a 值可知，西多福韦为中强酸，极性大，故在 C18 填料上保留不佳；由表 1 可知，西多福韦为水溶性物质，故液液萃取不应用来预处理含有西多福韦的血浆样品；由于西多福韦为中强酸，带负电，故可以用阴离子交换固相萃取柱来预处理含有西多福韦的血浆样品；蛋白沉淀法是常用处理血浆样品的方法。综上所述，A 为正确答案。

③ 如果在整个校正曲线的范围内，西多福韦的基质因子（matrix factor）都是 1.2 左右，那么内标校正的基质因子是多少？

- A. ~ 0 B. ~ 1 C. ~ 1.2 D. ~ 2 E. 基于题目所提供的信息，无法判断

在化学上，稳定同位素标记的内标与西多福韦是同一种化合物。因此，它们的基质效应是相似的。故西多福韦的基质因子除以内标的基质因子得内标校正的基质因子，应该接近 1，B 为正确答案。

2.5 综合性计算、问答题

受试药 X-2143 的药物代谢动力学研究正在某 I 期临床试验中开展。研究人员以稳定同位素标记

的 X-2143 作为内标,先用液液萃取预处理患者血浆样品,然后用液相色谱—质谱联用仪测量 X-2143 浓度,校正曲线的区间是 1~800 ng/mL。

这道大题是模拟的真实情景^[5],分成 4 个相互独立的小问题,综合考查多个知识点,多种技能。

① 如果在整个校正范围内, X-2143 的绝对回收率都是~70%,内标的绝对回收率是多少(2分)?

X-2143 与内标在化学上是同一个物质,如果 X-2143 的绝对回收率是~70%,内标的绝对回收率应该也是~70%。

② 1.5 ng/mL 是其中一个质控样品的浓度,当用液液萃取预处理此浓度的血浆样品时,~70%收集的有机萃取液不慎泼洒而丢失,分析准确度会不会受到很大的影响(2分)。

内标的一个重要作用就是可以校正样品处理过程中被分析物(analyte)的丢失,但是这个功能不能被过度放大,由于在这个分析中定量下限为 1 ng/mL,1.5 ng/mL 的质控样品如果丢失~70%的被分析物,剩余被分析物浓度肯定低于定量下限,因此,分析准确度必然会受到很大的影响。

③ 某日,测得 400 ng/mL 质控样品的分析回收率为 $(114.5 \pm 16.8) \%$ (Mean \pm SD),这个结果是否符合要求(2分)?

400 ng/mL 不是定量下限,生物样品分析的指导原则要求平均准确度(分析回收率)为 $(100 \pm 15) \%$,而且相对标准偏差(RSD)不能超过 15%^[2]。此分析的平均准确度为 114.5%,相对标准偏差为 14.7%,符合药典的指导原则。

④ 某日得校正曲线: $y = 0.03368x - 0.002143$ 。有 4 个病人样品的分析结果见表 2。在这 4 个病人的血样中,哪些样品 X-2143 浓度可测量?计算那些可测量样品的浓度(8分)。

Table 2 Analytical results of X-2143 in plasma samples

表 2 X-2143 血浆样品分析结果

样品号	X-2143的AUC	内标的AUC
病人1	2.19×10^3	1.03×10^5
病人2	3.66×10^4	1.11×10^5
病人3	9.88×10^5	1.18×10^5
病人4	4.01×10^6	1.01×10^5

这道题主要考查计算,也考查学生对量程这个概念的理解。

血浆 X-2143 浓度 (ng/mL) = $(X-2143 \text{ 的 AUC} \div \text{内标的 AUC}) + 0.002143 \div 0.03368$

代入计算,结果是病人 1: 0.69 ng/mL,病人 4: 1179 ng/mL,已不在量程内,故不可测量;病人 2: 9.85 ng/mL,病人 3: 249 ng/mL,都在量程内,可测量。

3 真实情景试题的使用情况

本文通信作者采用真实情景试题考查学生已经超过十年,最早,始于新加坡国立大学药学系研

研究生学位课程 PR5211 Pharmaceutical Analysis IV (药物分析 IV); 之后, 陆续把这个尝试扩展到其他课程, 在药学专业本科必修课 PR2143 Pharmaceutical Analysis for Quality Assurance (用于确保质量的药物分析) 中系统地使用真实情景试题进行期中测验及期末考试, 取得良好的效果。2021 年, 本文通信作者全职加盟深圳技术大学药学院, 继续在 PH00037 大学化学 2、PH00004 分析化学及 PH00012 药物分析等课程中用真实情景试题。本文“2.1”“2.2”及“2.3”试题为深圳技术大学分析化学期末考题目; “2.4”及“2.5”源自新加坡国立大学 PR2143 的考试, 在写作本文时, 翻译成中文; 对所有试题, 在格式、内容上有一定的调整。

3.1 真实情景试题的难度、区分度、信度

建立真实情景试题库是需要一个过程的, 本文通信作者在 PR2143 这门课程花了将近 4 年才把题库基本完善起来, 每年考试后仔细做试卷分析, 按图 1 流程完善试题。2018 年, 本文通信作者在期末考试(闭卷)中出了 11 道这种类型的单项选择题(见“2.4”), 平均得分率为 71.9 ± 13.5 (Mean \pm SD, $n = 168$), 区分度(item discrimination, 即最高 27% 学生的平均得分率减去最低 27% 学生的平均得分率)为 0.319; 2019 年, 提高了难度并加大了题量, 15 道这类型单选题的平均得分率为 60.3 ± 15.0 (Mean \pm SD, $n = 168$), 区分度为 0.366。选择题的好处是可以快速批改, 但在期末考试中, 为了深入了解学生的掌握程度, 还是要出综合性的计算大题(见“2.5”)。2018 年大题的平均得分率为 70.3 ± 19.0 (Mean \pm SD, $n = 168$), 区分度为 0.413; 2019 年大题的平均得分率为 69.5 ± 21.5 (Mean \pm SD, $n = 168$), 区分度为 0.501。显然, 真实情景题目无论是选择题, 还是大题都具有相当的难度, 能把学生按掌握分析化学知识、技能的程度良好地分开来。此外, 2018、2019 年大题考查的知识点类似, 得分率也很类似(two-tailed unpaired t -test: $p = 0.6998$), 提示这类型试题具有良好信度(reliability)。

3.2 真实情景试题经受得起疫情的考验

自 2019 年底以来, 新冠疫情席卷全球, 各地的教育都受到很大冲击, 新加坡也不例外。2020 年 1 月, 新加坡国立大学春季学期开学不到两周, 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情汹汹来袭; 1 月 23 日, 武汉“封城”那一天, 新加坡发现了第一个病例; 春节后, 疫情急剧恶化, 大学很快就把实体授课转为线上授课。这个学期的所有期末考试原定于 4 月 25 日至 5 月 9 日, 受疫情冲击, 经任课老师协商, 学校同意这门课不举行期末考试, 总评成绩完全通过平时成绩来评定。由于政府及学校的防疫政策, 要求限制单一场所聚集的人数, 154 个学生的测验要分 6 个地点进行, 监考的时候, 老师除了要保证考试的公正性, 更要确保所有人都遵守防疫纪律, 心理负担非常大; 同样的, 同学们那个学期大半时间上网课, 学习很受影响。而且, 疫情对日常生活冲击很大, 为了减轻大家的压力, 这门课只安排了开卷测验两场和个人作业 1 次。在任课老师和同学们的不懈努力下, 这门课的两个

开卷测验在 3 月底顺利完成，完美地避开了 2020 年 4、5 月间，新加坡长达将近两个月全国范围内的“封城”，确保这门课的所有教学工作在规定时间内顺利完成，减少了疫情对大学的冲击。

新加坡国立大学绝大多数科目的成绩是等级分（A、B、C、D、F），严格依据学生原始总成绩在群体中所处百分比来判定。因此，考试、测验一定要有区分度，确保最后学生总评成绩基本符合正态分布。作业成绩通常差别有限，也很难保证是同学完全独立完成的，故学生在成绩上的差别应该主要依靠考试、测验来实现。在这两个开卷测验中，本文通信作者一共出了 32 道单选题（5 选 1，形式见“2.4”），占这门课总评成绩的 32%。其中，第一个测验 19 道真实情景选择题的总得分率为 $(58.9 \pm 14.5)\%$ （Mean \pm SD），区分度为 0.361；第二个测验 13 题的总得分率为 $(63.7 \pm 15.4)\%$ （Mean \pm SD），区分度为 0.401。开卷测验，在全部都是选择题的情况下都能有这样良好的区分度，真实情景试题真是功不可没。加上其他老师的试题的成绩和作业成绩，这门课的总评成绩符合正态分布（能通过 Anderson-Darling test, D'Agostino-Pearson test 及 Shapiro-Wilk test 校验），不同学业水平的学生能被良好地区分开来。

必须特别指出，在 2020 年开卷测验中，真实情景试题的得分率、区分度与 2019 年闭卷考试相关题目的相应值 $(60.3 \pm 15.0\%; 0.366)$ 十分相似，这两年题目的所用情景多是相同的，仅仅是改变初值，故很具可比性。当在开卷、闭卷情况下都得到了相似结果，提示开卷考试不会显著降低真实情景试题的考试难度和区分度，考试结果真实反映了学生对分析化学知识、技能的掌握。

3.3 使用真实情景试题存在的问题

真实情景试题考查的主要是应用能力，并不适用于考查识记类知识及概念的理解，如名词解释。

编制真实情景试题是一个费时费力的过程，要查阅大量的文献，反反复复地推敲、修订，考试的人力成本大为提高。为了节约时间，本文通信作者经常不得不从自己的科研经历中截取相关可用的情景，这样做是走捷径，但未免不够全面，可能会有失偏颇；同理，文献报道的分析方法固然可用，但也不见得是此情景下最佳的分析方法。

由于大学的期末考试是达标性考试而不是选拔性考试，绝大多数同学都应该能顺利通过，而真实情景题目偏难，如果全份试卷使用这种考查方式，可能导致平均成绩很低甚至会有大规模不及格的现象，因此，要科学控制这类题目的比例，使考试的难度符合达标性考试的要求。

4 结语

“疾风知劲草，板荡识诚臣”。真实情景试题经受了疫情的考验，显示出强大的生命力。虽然大学的期末考试是达标性考试而不是选拔性考试，但在考试中引入一定数量的真实情景试题能显著提高试题的区分度，让学生群体的考试成绩更符合正态分布，方便评定等级分。此外，由于开卷考试并不显著降低真实情景试题的难度和区分度，真实情景试题很适合用于开卷考试，让学生在借助

文献资料的情况下解决实际问题, 这更贴近药学从业人员的日常工作。总而言之, 走向真实情景的考试是一种良好的考查方式, 值得在分析化学类课程考试中坚持, 并在药学其他科目中推广。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国教育部. 普通高等学校本科专业类教学质量国家标准[S]. 北京: 高等教育出版社, 2018: 701-707.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版)[S]. 北京: 中国医药出版社, 2020.
- [3] Hai-Shu Lin, Bingde Yue, Paul C Ho. Determination of pterostilbene in rat plasma by a simple HPLC-UV method and its application in pre-clinical pharmacokinetic study[J]. *Biomed Chromatogr*, 2009,23: 1308-1315.
- [4] Yu Dai, Amanda Li, Cheng Tan, et al. Quantification of desoxyrhapontigenin (4-methoxyresveratrol) in rat plasma by LC-MS/MS: Application to pre-clinical pharmacokinetic study[J]. *J Pharm Biomed Analy*, 2018,153: 95-101.
- [5] Wan Chen, Samuel Chao, Ming Yeo, et al. Oxyresveratrol: A bioavailable dietary polyphenol[J]. *J Funct Foods*, 2016,22: 122-131.
- [6] Jeremiah D. Momper, Shimin Zhang, Parmjeet S. Randhawa, et al. Determination of cidofovir in human plasma after low dose drug administration using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Analy*, 2010,53: 1015-1021.
- [7] Lawrence C. Trost, Michelle L. Rose, Jody Khouri, et al. The efficacy and pharmacokinetics of brincidofovir for the treatment of lethal rabbitpox virus infection: A model of smallpox disease[J]. *Antiviral Res*, 2015,117: 115-121.

Applications of real-world scenarios in the examinations of analytical chemistry courses in Pharmacy

LIN Haishu^{*}, CAO Jiliang, ZHAO Weining, ZHANG Keda, WANG Siyuan

(College of Pharmacy, Shenzhen Technology University, Shenzhen, 518118, China)

Abstract: Pharmaceutical analytical chemistry courses, including analytical chemistry and pharmaceutical analysis are highly practical and applied courses. Therefore, it is necessary to learn in real-life situations and assess students' mastery of knowledge and skills in real-life scenarios. This article aims to discuss the applications of real-world scenario in the assessments of analytical chemistry courses, including their preparation, format, and performance in the National University of Singapore and Shenzhen Technology University. Due to the appropriate difficulty and good discrimination of real-life scenario questions in examinations, this assessment method is worth promoting and replicating.

Keywords: analytical chemistry courses; real-world scenario; examination