

· 医学教育 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.044

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190327.0938.014.html>(2019-03-27)

参与式微生物组在生物信息学教学中的实践研究*

何勇涛¹, 金晓琳², 倪青山², 饶贤才², 胡晓梅², 赵霞²

(陆军军医大学:1. 研究生院;2. 基础医学院微生物学教研室, 重庆 400038)

[中图分类号] G642.4

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2019)07-1245-03

功能基因组、蛋白质组及药物基因组的研究计划已经成为当前的热点,大规模的组学数据依赖于生物信息学的分析方法得以解读,生物信息学技术成为后基因组时代的核心技术。尽管基因组信息越来越频繁地成为患者病历的组成部分,但是目前临床医生对基因组学的理解普遍滞后于生物学科研究人员^[1-2]。因此,训练医学生利用生物信息学技术,恰当地使用和解释这些基因组信息成为目前医学院校生物信息学教育的一项重点^[3]。

生物信息学是本校临床 8 年制学员本科阶段,生物技术 4 年制本科学员的基础必修课程,以及硕士研究生学员的选修课程^[4]。近几年,通过理论和上机实训考核,笔者发现学生的考核成绩并不理想。结合本门课程的特征和内容,分析其主要原因:(1)医学院校学生知识背景偏向生物学,生物信息学学习兴趣缺乏;(2)大数据时代,知识获取途径的多样化对传统灌输式教学造成巨大的冲击;(3)生物信息学数据分析案例抽象,学生参与积极性不高^[5]。生物信息学课程的目的是要培养学生利用算法或工具从生物数据中挖掘出生物学意义,解决生物学问题。这需要学生在充分知晓数据的来源、实验设计,对测序流程有充分认识的前提下才能达到的目标,否则对于那些对数据敏感性和认知性相对较低的医学生而言是非常枯燥的,只能被动地接受教师的灌输,教学效果很难让人满意。因此,为充分调动学生学习生物信息学的积极性,笔者借鉴国外“参与式基因组学”的教学经验,提出“参与式微生物组”教学法,并在本校的生物信息学课程教学过程中进行了实践。

1 参与式微生物组教学设计

参与式教学法是一种合作式或协作式的教学法。这种方法以学习者为中心,鼓励学习者积极参与教学过程,使学习者能深刻地领会和掌握所学知识^[6-7]。2015 年 1 月 20 日,美国总统奥巴马在国情咨文中提出“精准医学计划”,“精准医疗”是一种将个人基因、环境与生活习惯差异考虑在内的疾病预防与处置的新兴方法^[8]。美国的教育研究者在此背景下对医学院校生物信息学课程的教学方法率先进行了改进,引

入了参与式基因组(participatory genome)教学方法,即学生通过采集来源于自身的标本,进行基因组检测,并在生物信息学学习过程中分析来源于自身的生物数据^[9]。由于数据来源于自身,出于对自我健康的关注,学生参与课程学习的积极性极大提高,并且从标本采集到数据分析,学生都全程参与,学习效果也非常好。但是“参与式基因组”教学法涉及个人的遗传信息,伦理争论较大,尽管在少数几所学校尝试了该教学方法,但是并未得到大范围的普及。

人体微生物的失调与多种全身性疾病密切相关,如心血管疾病、肥胖、肿瘤等涉及临床医学的多个学科,可见人体微生物学对于医学院校各学科的渗透性非常强^[10]。这与生物信息学的学科渗透性非常相似,对于生物信息学来说,只要能产生生物数据的学科都能够应用生物信息学的知识来解决。与人体基因组数据不同的是,人体微生物的数据不涉及人体遗传信息,不会引起伦理争论。目前部分学校已经尝试将单个微生物的研究数据,如分枝杆菌、噬菌体、大肠杆菌等单个微生物引入到教学过程中,但是单个微生物的学科渗透性远远低于人体微生物,并且产生的数据量和数据种类也很少,无法满足生物信息学的教学要求,因而在实际教学过程的普及程度并不高^[11-12]。为了解决医学院校本科生生物信息学学习主动性缺乏,教学效果不理想的问题,笔者将人体微生物组学和生物信息学有机结合起来,并应用到生物信息学的教学中去。这就是参与式微生物组教学法(participatory microbiome),即学生以来源于自身的微生物组数据为学习材料学习生物信息学课程内容。

2 参与式微生物组教学的实施

2.1 学生和教员对参与式微生物组教学法的态度

在参与式微生物组教学法实施之前,笔者对 39 名本科生(临床 8 年制和生物技术 4 年制),49 名研究生(课题阶段和新生)和 11 名教员(生物学和生物信息学学科)进行了问卷调查。调研结果显示,参与调研的 99 名师生在对人体微生物组学有一定了解的情况下,对通过采集学生自身的人体微生物组学标本来学习生物信息学表示赞同,赞同率高达 90%,并且认为

* 基金项目:重庆市高等教育教学改革研究项目(183200);陆军军医大学研究生教育教学改革研究项目(2018yjgB014);陆军军医大学校管课题青年培育项目(2017XQN01)。 作者简介:何勇涛(1976—),副教授,博士,主要从事研究生教育管理研究。 △ 通信作者,E-mail: xiazhao@tmmu.edu.cn。

该方法对本课程的学习有一定帮助或者非常有帮助的人数比例也高达 90%。由于人体微生物组学的标本采集点非常多,此次问卷调查笔者设计了 4 个科研中常用且易于操作的位点,包括唾液、尿液、粪便和皮肤进行调研,其中唾液是选择人数最多(51%)的位点,其次是尿液(42%)。

本课程总计 48 个学时,其中理论讲授 28 个学时,研讨 2 个学时,上机实训 18 个学时。为了有针对性地开展参与式微生物组教学法,笔者调研了各个专业层次学员和教员在实际学习工作中最常用或认为最有用的章节(多选)。根据调研结果,不同专业、不同培养层次或不同工作中,学员和教员最常用或者有用的章节是比较一致的,都是 BLAST 与数据库搜索,其次是生物信息学数据库。

2.2 参与式微生物组的数据获取及生物信息学分析 根据前问卷结果,笔者对愿意参与此项研究的本科生和研究生开展教学改革项目。人体微生物组学采集位点为唾液标本,研究方法为基于细菌 16S rDNA 测序的方法。学员用唾液采集器自行采集唾液标本,迅速冻存于 -80°C 冰箱。基因组提取,细菌 16S rDNA 扩增,高通量测序和数据库比对等基本流程由测序公司完成,见图 1。

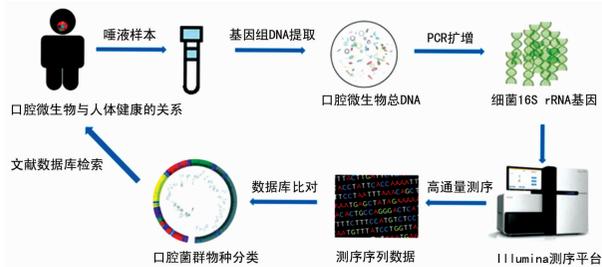


图 1 参与式微生物组的数据获取及生物信息学分析流程

学员需要完成的生物信息分析教学内容是在测序公司的初级分析所得到的最小分类单元(operational taxonomic units, OTU)的丰度列表的基础上。结合本课程设置的 6 次上机实训课内容,笔者在其中 5 次课中引入了微生物组学数据的分析内容。(1) Linux 操作基础:①用 Shell 基本命令对测序数据进行文件操作;②Linux 下编译和安装 ClustalX 软件;③Linux 下用 ClustalX 进行菌群的多序列比对。(2) 生物信息资源的检索和获取:①将菌群测序数据与数据库进行 BLAST 比对,获取口腔菌群的分类信息;②微生物组学数据库 Sliva 的数据获取和检索。(3) BLAST 应用:①利用美国国立生物技术信息中心(NCBI)数据库中的 BLASTn 在线工具比对口腔菌群中丰度最高前 10 种细菌;②根据 BLAST 比对结果预测未知功能细菌与人体健康的关系。(4) 多序列比对和分子进化分析:①对口腔菌群中丰度最高的前 50 种细菌进行多序列比对和分子进化分析;②根据进化树结果预测未注释的细菌可能的同源菌属。(5) 核酸和基因组序列分析:①从 NCBI 数据库下载感兴趣的口腔细菌的全基因组序列;②利用 DNASTar 软件包

分析该菌的 G+C 含量,密码子使用偏嗜性,开放阅读框(ORF)等序列特征;③16S rRNA 的二级结构的预测;④对菌群进行 KEGG 和基因本体(GO)的功能富集分析。结合问卷调查结果,生物信息学数据库和 BLAST 应用两个章节可能是学员在今后学习和工作中使用频率最高,且最重要的内容。在教学过程中,笔者在两次实训课内容中设计了约 1/4 课时的内容,让学员通过公共数据库资源对口腔微生物测序数据进行 BLAST 比对,并通过对比解读未知的 OUT 物种可能与人体健康的关系。

3 参与式微生物组教学效果评估

为评估参与式微生物组的教学效果,笔者在课程考试结束后,对参与的本科生和研究生进行了第 2 次问卷调查。通过比较第 1 次和第 2 次问卷调查结果,学员在参与前后对参与式微生物组教学法的认可度得到了极大的提高。在参与前只有 28.2%的本科学员认为参与式微生物组教学法对生物信息学的学习非常有帮助,参与后有 56.4%的学员认为该方法对生物信息学的学习非常有帮助;研究生学员的认可度提升程度与本科生相似,从 26.9%提升到 57.7%。这一结果表明,参与式微生物组教学法对学生学习积极性的调动是非常成功的,同时也达到了进行这项教学改革的初衷。

4 小 结

生物信息学技术以数据为基础,涉及领域广泛,同时也是一项新兴的技术,对教员的教授和学员的学习都是非常具有挑战性的。为了提高医学生的学习积极性,激发其对生命科学领域的探索欲,提高生物信息学的教学效果,笔者在参与式教学法的基础上,总结参与式基因组教学法的经验,在目前人体微生物组学的研究热潮中首次提出了参与式微生物组教学法,并将此法引入到医学院校的生物信息学教学中,通过实践获得了非常好的教学效果,尤其在学生学习积极性的调动上效果显著。学生在此项教学实践中,从实验设计,标本采集,数据获得到数据分析都全程参与,从生物学问题出发,通过生物信息学技术的运用再回归到生物学问题中去,这不仅有利于学生科研思维和总揽全局能力的培养,更有利于学员从根本上理解和掌握生物信息学技术。

参考文献

- [1] WALT D R, KUHLIK A, EPSTEIN S K, et al. Lessons learned from the introduction of personalized genotyping into a medical school curriculum[J]. *Genet Med*, 2011, 13(1): 63-66.
- [2] MCGRATH S, GHERSI D. Building towards precision medicine: empowering medical professionals for the next revolution[J]. *BMC MedGenomics*, 2016, 9(1): 23.
- [3] BIANCHI L, LI Ò P. Opportunities for community awareness platforms in personal genomics and bioinformatics education[J]. *BriefBioinform*, 2017, 18(6): 1082-1090.
- [4] 倪青山, 胡福泉, 饶贤才, 等. 医学院校生物信息学实践教

- 学初探[J]. 基础医学教育, 2011, 13(6): 2.
- [5] 赵霞, 邹凌云, 何勇涛. 大数据背景下医学生《生物信息学》课程教学的思考[J]. 中华医学教育探索杂志, 2017, 16(4): 1119-1123.
- [6] 汤谦, 窦连杰, 王君. 医学本科生对参与式教学的需求评价及其对策研究[J]. 中国高等医学教育, 2017, 32(4): 56-57.
- [7] 陈时见, 谢梦雪. 参与式教学的形态特征与实施策略[J]. 西南大学学报, 2016, 42(6): 91-95.
- [8] STEFANOVICS E, HE H, OFORI-ATTA A, et al. Cross-national analysis of beliefs and attitude toward mental illness among medical professionals from five countries[J]. Psychiatr Q, 2016, 87(1): 63-73.
- [9] GARBER K B, HYLAND K M, DASGUPTA S. Participatory genomic testing as an educational experience[J]. **• 医学教育 •** doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.045
- 网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190327.1655.061.html> (2019-03-28)
- Trends Genet, 2016, 32(6): 317-320.
- [10] ALDRIDGE B B, RHEE K Y. Microbial metabolomics: innovation, application, insight[J]. Curr Opin Microbiol, 2014, 19: 90-96.
- [11] 樊祥宇, 何颖, 谢建平. 以分枝杆菌噬菌体为例探索生命科学研究型教学[J]. 遗传, 2014, 36(8): 842-846.
- [12] KATO-KATAOKA A, NISHIDA K, TAKADA M, et al. Fermented milk containing lactobacillus casei strain shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress[J]. Appl Environ Microbiol, 2016, 82(12): 3649-3658.
- (收稿日期: 2018-09-22 修回日期: 2018-12-16)

微课结合翻转课堂在临床专业医学机能学实验教学中的应用*

于瑞雪, 王 瑜, 王陆薇, 王 欢, 王 琼, 夏西超[△]
(平顶山学院医学院, 河南平顶山 476000)

[中图分类号] R33-33 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2019)07-1247-03

医学机能学实验以活体或器官组织为研究对象, 构建动物、技术、理论、实验验证为一体的研究体系, 探究正常生理活动、药物相互作用和调控、病理生理变化。目前很多医学院校的机能实验教学多以课本上的经典实验为主, 操作时间具有较大的局限性, 很难系统掌握实验的综合性内容, 难以得到升华和提高。微课和翻转课堂借助于现代化通讯工具和技术, 以学生为中心, 根据教学模块特征, 进行教学模式的改革^[1]。本研究以临床医学专业的机能学实验教学为切入点, 开展微课和翻转课堂的混合式教学方法, 探讨该混合式教学方法在医学机能学教学中的成效, 为基础医学实验教学改革提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择本校 2017 级临床医学专业 3 年制 4 个班的学生作为研究对象, 其中两个班采取微课结合翻转教学法作为观察组; 另外两个班采取传统教学法作为对照组。两组学生均为 118 人, 入学时随机分班, 两组学生的高考、解剖学和组织胚胎学成绩比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 两组教学方法 两组选用相同的教材, 所有理论课和医学机能学实验分别由同一名教师授课, 实验分组相同, 学时相同, 每个班分两个实验室授课, 每个实验室分为 6 组, 每组 4~5 人。对照组采取传统

教学法, 首先由教师采用多媒体讲解实验的目的、原理、方法、步骤、观察项目, 强调实验注意事项; 而后教师示教、学生操作, 教师巡回指导答疑, 最后课堂归纳总结。观察组采取微课结合翻转课堂的教学方法。首先教师对每个实验项目录制讲解和操作的微课视频, 每次实验课前 1 周上传微课视频资料到师生共享网络平台, 同时拷贝到实验室电脑上。让学生在上课前进行视频学习和小组讨论, 教师在线解答学生问题, 并做记录, 收集学生在自学及小组讨论中遇到的难题。教师与学生沟通翻转课堂的教学流程^[2-3]。首先实验课上随机抽查 1 组, 要求推选 1 名同学上台描述实验操作流程、实验设备的使用及实验过程中的注意事项, 不足处由本组同学补充, 这个过程控制在 10 min 左右。而后教师结合学生对微课视频的反馈情况和收集的学生难题, 预先讲解难点疑惑。紧接着让各组学生动手操作, 教师巡回观察, 发现问题及时指导^[4-5]。学生遇到不会的操作可以咨询教师也可以查看各组电脑上的微课视频。教师在实验结束后当堂或者通过 QQ、微信等与学生进行沟通, 组织学生分组汇报实验结果, 给予总体分析总结, 对学生实验操作中出现的常见问题重点指导, 解答实验学习中尚未解决的问题。

1.2.2 观察指标 本研究的教学效果主要以考试成绩高低和问卷调查的结果进行评价。学期结束时, 总