·教学改革·

医学分子遗传学教学实践研究

徐竞　易萍
重庆医科大学附属第三医院妇产中心，重庆　401120
通信作者：徐竞，Email：xujingzy@sina.com

【摘要】 针对医学分子遗传学内容抽象复杂、信息更新迅速、教与学的难度都很高的问题，本研究探讨总结临床医学专业研究生课程和实习生教学中医学分子遗传学的教学方法：夯实基础理论，注重学科融合；引入临床病例，激发主动学习；突出知识更新，鼓励线上查阅；教学科研结合，启发创新思维。结果表明，学生表现出更浓厚的学习兴趣和热情，能更独立和创新地进行思考。对分子遗传学的基础理论和临床应用进行分析，问卷显示课程教学满意度为97%（152/157）。

【关键词】 医学分子遗传学；　基因；　医学教学
【中图分类号】 R715.5
DOI: 10.3760/cma.j.cn116021-20200801-01242

Research on the teaching practice of medical molecular genetics

Xu Jing, Yi Ping
Department of Obstetrics and Gynecology, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China
Corresponding author: Xu Jing, Email: xujingzy@sina.com

【**Abstract**】 Medical molecular genetics has the complex content and rapidly renewed information, and is difficult to learn and to teach. Therefore, this study explores and summarizes the teaching methods of medical molecular genetics in the postgraduate courses of clinical medicine and in the teaching of interns: paying attention to both basic theory and discipline integration; introducing clinical cases to stimulate the active learning; encouraging online reading to obtain the renewed knowledge; and enlightening the creative thinking through the combination of teaching and research. The results showed that students have more interest and enthusiasm in learning and can think more independently and innovatively. The basic theory and clinical application of molecular genetics have been also analyzed. The questionnaire showed that the teaching satisfaction reaches 97% (152/157).

【**Key words**】 Medical molecular genetics;　Gene;　Medical teaching
DOI: 10.3760/cma.j.cn116021-20200801-01242

医学遗传学是遗传学与临床医学相结合、以揭示各种遗传病的遗传规律、发病机制、诊断和防治的前沿学科。近年来，分子生物学方法的引入和基因检测技术的成熟和应用，催生了医学分子遗传学。通过分子生物学的理论和技术，从基因结构、突变、表达和调控，阐明遗传病分子机制，在此基础上实现基因诊断，甚至基因治疗[1]。医学分子遗传学的出现，使人类对遗传病的认识达到了前所未有的新高度，对遗传病尤其单基因病的诊断、预防、治疗都深入到分子水平，也对学生学习和教师教学提出了很高的要求。本研究就目前临床医学专业研究生课程和实习生教学中分子遗传学教学存在的问题进行了分析，并对教学方法进行了调整和探索。

1　分子遗传学教学中存在的问题

作为一门从分子水平阐明遗传学基本规律的学科，分子遗传学内容抽象复杂、发展快、内容新、

难度高，教学过程中容易出现效果不理想的各种问题。例如，理论部分讲授方法单调，师生缺乏互动，课堂气氛沉闷，即使完成了教学过程，学生熟悉了基础概念，却仍然不清楚如何选择诊断特定疾病需要的检测方法，不明白如何判读未知突变的致病性，不知道如何运用到临床工作和研究工作中等。因此，无论对学生学习，还是教师教学，都有着很高的要求。如何才能更好地实现医学分子遗传学的优质教学呢？

2 教学方法的调整

2.1 夯实基础理论，注重学科融合

医学分子遗传学是介于基础医学和临床专业课程之间的一门桥梁学科，需要教师在教学中，帮助学生形成综合的知识体系。教学中，一方面采用思维导图的形式，讲授遗传学和分子遗传学自身的基础理论、基础知识、基本技术及疾病体系。例如基础理论中的基因分离定律、基因自由组合定律和基因连锁与交换定律；基础知识中的有丝分裂与减数分裂，染色体与基因的结构、命名、功能与遗传；基本技术中的染色体分析技术、染色体荧光原位杂交技术（fluorescence in situ hybridization，FISH）及基因组学、分子生物学、生物信息学；疾病体系中的染色体病、基因组病、单基因病、多基因病、线粒体病、体细胞遗传病（如肿瘤）[2]。讲授时注重构建知识体系，厘清抽象概念之间的内在联系，帮助建立遗传学独特的逆向诊断思路。另一方面，采用密切联系临床的方式，将遗传学理论和分子生物学等技术方法与临床诊治融会贯通，通过讲解不同疾病的诊断方法，充分展示分子遗传学的基本理论框架。例如，讲授用于多种遗传病诊断的聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）技术及其衍生技术时，以脆X综合征为例讲解三引物PCR，以血友病为例讲解倒位PCR，以假肥大型肌营养不良为例讲解多重连接探针扩增技术（multiplex ligation-dependent probe amplification，MLPA），以 Angleman 综合征为例讲解甲基化多重连接探针扩增技术（methylation specific-MLPA,MS-MLPA）。又例如，以用于产前筛查的胎儿游离 DNA 检测为例，讲解拷贝数变异（copy number variation，CNV）检测，并扩展讲解与另几种遗传病检测方法（如核型分析、染色体荧光原位杂交技术和全外显子测序）的区别和联系[2]。

2.2 引入临床病例，激发主动学习

分子遗传学是从基因的角度解释疾病发生的本质，因此授课时坚持以疾病为中心，以遗传为基础，以临床病例引入的方式来进行教学，避免采用单一枯燥的常规教学模式，从而更深刻和生动地展示基础理论及遗传与疾病的内在联系，也能更好地激发学生的学习兴趣和主动学习热情。例如，引入Ⅰ型和Ⅲ型成骨不全症（osteogenesis imperfecta，OI）的病例，讲诉单基因病发病的失去功能（loss of function）、获得功能（gain of function）和显性负性效应（dominant negative effect）机制[3-4]；引入产前诊断发现X染色体短臂包含假肥大型肌营养不良基因部分外显子CNV时，判断致病性的例子；介绍杜氏肌营养不良和贝氏肌营养不良发病机制差别的开放阅读框影响[5]；引入脆性X综合征病例，讲诉非典型遗传方式中的动态突变和遗传早现，并介绍卵巢早衰和脆性X相关震颤共济失调综合征[6]；引入Angleman综合征和Prader-Willi综合征病例，讲诉遗传印记和表观遗传；引入因异单亲二体导致产前诊断漏诊的普拉德–威利综合征（Prader-Willi syndrome，PWS）综合征案例，讲诉同单亲二体和异单亲二体[7]；引入乳腺癌和卵巢癌病例，讲诉人类乳腺癌易感基因1号及2号（breast cancer susceptibility gene 1/2，BRCA1/2）突变和肿瘤遗传风险评估，并介绍合成致死效应及聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase，PARP）抑制剂奥拉帕尼的靶向治疗[8]；引入地中海贫血检测时发现“非生物学父亲”的案例，介绍检测特定点突变的基于PCR结合反向斑点膜杂交技术在缺失型检测时的局限性[9]，等等。

2.3 突出知识更新，鼓励线上查阅

分子遗传学发展迅猛，知识更新迅速，对于学有余力的学生，课堂教学的内容仅仅是了解这门学科的第一步。因此，在教学中也予以自学方法和途径的介绍，培养学生将来解决临床实际问题的能力，授人以渔，更胜于授人以鱼。一方面，教会学生充分利用丰富的网络资源进行分子遗传学的学习。例如，介绍可以了解遗传病基本知识、常见遗传病基因定位、遗传方式、临床表现和诊治、遗传咨询要点等的国家人类遗传资源共享服务平台（national human genetic resoures sharing service platform）、中国遗传咨询网、GeneReviews 等遗传学专业平台和网

站；鼓励学生从PubMed、中国知网、万方数据、重庆维普等数据库中查阅文献。另一方面，就临床案例中点突变或CNV的检测结果，鼓励学生自己查阅数据库来解读致病性。介绍解读基因点突变致病性的在线人类孟德尔遗传数据库（online mendelian inheritance in man，OMIM）、人类基因变异数据库（human gene mutation database，HGMD），致病变异解读工具Intervar、Mutation等，以及解读CNV致病性的UCSC Genome、基因组变异数据库（database of genomic variants，DGV）、Decipher等。

2.4　教学科研结合，启发创新思维

分子遗传学是一门非常前沿的学科，不仅在临床诊断中大显身手，在科研领域也有着越来越多的应用，帮助人类不断深入地认识和攻克疾病。教学中，研究组针对实际问题，以教学科研相结合的模式，鼓励学生带着问题进行思考和学习，以创新的思维去解决问题、探寻未知。例如，以16p11.2微缺失可以导致先天性脊柱侧凸[10]、儿童孤独症[11]、重度肥胖[12]等多种疾病表现，启发学生思考为什么同样位置和大小的缺失突变会导致不同疾病；并分析文献研究，揭示CNV缺失联合亚效等位基因单核苷酸变异（single nucleotide variants，SNV）共同致病的机制[10]，从而启发学生的独立思维，以及培养其分析能力与创新精神。

3　初步教学效果

系列课程完成后进行了课程问卷，157人参与。其中154人认为教师讲解内容专业、知识丰富；144人认为收获很大，了解了很多分子生物学新理论。课程教学满意度为97%（152/157），76人对课程教学非常满意，76人对课程教学满意。通过这样的教学方式的调整，学生的学习兴趣更为浓厚，普遍反映更容易接受后续相对深入和拓展的知识，更容易懂得如何应用于临床。不足之处在于，一方面，分子遗传学是一门建立在分子技术基础上的前沿学科，需要学生不仅掌握理论知识，还要了解一定的实验原理。因此，在将来的教学实践中，需要更注意与其他相关课程（如分子生物学）的关联。另一方面，线上查阅和科研思维这部分的教学相对难度较高，需要学生具备一定的科研基础和良好的科研思维。因此，在将来的教学中，可以考虑和尝试分组甚至个体化的教学，以更好地实现传授知识、培养人才的教学目标。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　徐竞：提出论文构思、撰写论文；易萍：审订论文

参考文献

[1] Lemire S, Yehl KM, Lu TK. Phage-based applications in synthetic biology [J]. Annu Rev Virol, 2018, 5(1): 453-476. DOI: 10.1146/annurev-virology-092917-043544.

[2] 李振刚. 分子遗传学[M]. 4版. 北京：科学出版社，2014.

[3] Li LL, Cao YX, Zhao FY, et al. Validation and classification of atypical splicing variants associated with osteogenesis imperfecta [J]. Front Genet, 2019, 10: 979. DOI: 10.3389/fgene.2019.00979.

[4] Steiner RD, Basel D. *COL1A1/2* osteogenesis imperfecta [M]. GeneReviews®, 2005.

[5] Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, et al. Exon skipping induced by nonsense/frameshift mutations in *DMD* gene results in Becker muscular dystrophy [J]. Hum Genet, 2020, 139(2): 247-255. DOI: 10.1007/s00439-019-02107-4.

[6] Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, et al. Fragile X syndrome [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17065. DOI: 10.1038/nrdp.2017.65.

[7] Ferreira IR, Cunha WDDS, Gomes LHF, et al. A rapid and accurate methylation-sensitive high-resolution melting analysis assay for the diagnosis of Prader Willi and Angelman patients [J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(6): e637. DOI: 10.1002/mgg3.637.

[8] Chao A, Lin YH, Yang LY, et al. *BRCA1/2* mutation status in patients with metachronous breast and ovarian malignancies: clues towards the implementation of genetic counseling [J]. J Gynecol Oncol, 2020, 31(3): e24. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e24.

[9] Fu Y, Liu WJ. Research progress on the laboratory diagnosis for thalassemia-review [J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2018, 26(2): 631-636. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.02.055.

[10] Wu N, Ming X, Xiao J, et al. TBX6 null variants and a common hypomorphic allele in congenital scoliosis [J]. N Engl J Med, 2015, 372(4): 341-350. DOI: 10.1056/NEJMoa1406829.

[11] Weiss LA, Shen YP, Korn JM, et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism [J]. N Engl J Med, 2008, 358(7): 667-675. DOI: 10.1056/NEJMoa075974.

[12] Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, et al. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus [J]. Nature, 2011, 478(7367): 97-102. DOI: 10.1038/nature10406.

（收稿日期：2020-08-01）

（本文编辑：唐宗顺）