·教学改革·

“流式细胞术应用虚拟仿真一流课程”的设计开发及教学实践

赵鲁杭　邹玲　于晓虹　刘婷　翁登坡
浙江大学医学院基础医学实验教学中心，杭州　310058
通信作者：赵鲁杭，Email：zhaoluhang@263.net

【摘要】 通过对“流式细胞术应用虚拟仿真一流课程”的内容和设计思路进行描述，结合其在不同学科的实验教学中的应用情况，采用问卷调查的方式阐述“流式细胞术应用虚拟仿真实验”与线下实验内容相结合的混合式教学方式的教学效果和学生评价，并对虚拟仿真实验教学内容体系的建设提出了自己的观点和见解。

【关键词】 流式细胞术；　虚拟仿真实验；　教学实践；　混合式教学
【中图分类号】 R-05
基金项目：2019 年浙江省虚拟仿真一流课程
DOI: 10.3760/cma.j.cn116021-20200301-00578

Design, development and teaching practice of "first-class course of virtual simulation of flow cytometry application"

Zhao Luhang, Zou Ling, Yu Xiaohong, Liu Ting, Weng Dengpo
Experimental Teaching Center of Basic Medicine, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China
Corresponding author: Zhao Luhang, Email: zhaoluhang@263.net

【**Abstract**】 Through the description of the content and design of "first-class course of virtual simulation of flow cytometry application", combined with the application in experimental teaching of different subjects, this paper expounds the teaching effect and students' evaluation of the blended learning method of "virtual simulation experiment of flow cytometry application" combined with offline experimental content by means of questionnaire survey, and puts forward some views and opinions on the construction of the virtual simulation experiment teaching content system.

【**Key words**】 Flow cytometry;　Virtual simulation experiment;　Teaching practice;　Blended learning
Fund program: 2019 Zhejiang Provincial First-Class Virtual Simulation Course
DOI: 10.3760/cma.j.cn116021-20200301-00578

流式细胞术是当代应用最广泛的细胞定量分析和分选技术。它不仅可测量细胞的大小、内部颗粒的性状；还可检测细胞表面或细胞内蛋白质，检测细胞内 DNA、RNA 的含量等。利用流式细胞术可进行细胞组学研究、细胞周期检测、细胞凋亡检测、细胞(免疫)分型、细胞计数和存活率检测等。它广泛地应用于细胞生物学的基础研究、基于细胞学的临床医学研究、新药开发和生物材料研究等领域[1-2]。但是由于开展流式细胞术的实验需要大型仪器流式细胞仪，实验过程耗时较长，实验试剂价格昂贵等原因，很难在本科生的线下实验教学中开展此类实验项目，所以有必要开发“流式细胞术应用虚拟仿真实验教学软件”[3-4]。根据《细胞分子生物学技术》《免疫学实验》和《分子医学实验》等课程的线下实验教学内容，研究者开发了一款基于流式细胞术的虚拟仿真实验教学软件并将其应用到实际教学工作中，实现实验教学虚实结合，从而拓展实验教学内容的广度和深度，提升实验教学的质量和水平。

1　“流式细胞术应用虚拟仿真一流课程”的设计与开发

“流式细胞术应用虚拟仿真一流课程”包含四个虚拟仿真的子项目,分别针对于《细胞分子生物学技术》等实验课程的教学内容而设计。四个虚拟仿真的子项目是:流式细胞术细胞计数虚拟仿真实验、流式细胞术细胞分型虚拟仿真实验、流式细胞术细胞周期检测虚拟仿真实验、流式细胞术细胞凋亡检测虚拟仿真实验。

项目以科学问题为引导,结合基础研究和临床应用的真实案例来说明:不同的白血病细胞之间的差异到底在哪?白血病治疗药物的作用机理是什么?带着这样的问题进行虚拟实验,激发了学生参与实验的兴趣和强烈的探知欲。虚拟实验的所有实验结果均来自真实的实验研究,学生采用虚拟的实验材料进行线上虚拟实验操作后得到真实的实验数据,并对这些实验结果进行数据分析,能够增强学生的自主学习能力和分析问题、解决问题的能力。在细胞分型的虚拟实验中,学生可自主选择流式分型抗体组合和实验路径。不同的选择方案可以得到不同的实验结果,学生对各自的实验结果进行分析后,确定两种白血病细胞株的细胞表型。学生通过观看实验视频学习和掌握实验内容,完成实验过程中的测试题,最后系统会根据实验操作过程的人机交互情况给出综合评价报告。通过完整的线上实验操作,帮助学生掌握了流式细胞仪的工作原理、操作方法以及应用,培养了学生分析问题、解决问题的能力和解决复杂问题的高级思维能力,增加了学生的知识储备,调动了学生主动参与实验的积极性。通过引入各种细胞分型实验结果的大数据,可以建成虚拟的细胞分型自主实验平台。学生可以在平台上进行各种细胞的自主创新性细胞分型实验,培养学生的创新精神与实践能力。

2　在《细胞分子生物学技术》实验课程中的应用

《细胞分子生物学技术》为浙江大学医学院新开的实验课程,目的是加强学生细胞生物学的基础知识学习和实验操作能力,培养医学创新性的研究型人才和领军人物。线下实验无论是细胞融合、细胞凋亡、细胞周期分析,还是细胞器、膜结构和细胞骨架,最终实验结果多以显微镜下的单细胞形态学观察为主;而流式细胞术能够对细胞进行一个多参数的定性定量分析。通过线上线下的混合式教学,既学习了传统的细胞学实验技术和方法,又学习了先进的流式细胞技术在细胞分子生物学实验中的应用,提升了实验课程“两性一度”特性。

《细胞分子生物学技术》有 8 个单元的线下实验教学内容,其中有 4 个单元的内容与流式细胞术应用虚拟仿真实验教学软件配合开展线上线下混合式的教学(表 1)。

3　在《免疫学实验》《分子医学实验》课程中的应用

流式细胞术在免疫学上的应用非常广泛,免疫细胞的种类繁多,不同表型淋巴细胞的功能和临床意义都是不一样的,各种免疫细胞的分型都可以通过流式细胞术细胞分型实验来完成[5-6]。通过线下的酶联免疫 CD4、CD8 细胞分型实验,结合线上虚拟的流式细胞术细胞分型实验,可以使学生学习到不同实验技术和方法,拓展了学生的视野和学习空间。通过大数据建立免疫细胞的虚拟细胞分型平台,可以使学生在线上开展免疫细胞的探究性实验。

浙江大学的《分子医学实验》课程是“生物化学实验”和“遗传学实验”的整合实验课程,通过将生物化学、分子生物学及遗传学的实验教学内容进行整合,形成了以蛋白质和核酸(染色体)为主线的相互关联、相互交叉的系列性、综合性实验教学内容[7]。在“基因表达检测”的实验教学内容中包含了线下实验“蛋白质印迹技术”和线上实验“二维电泳实验教学视频”“RT-PCR 技术实验教学视频”“定量蛋白质组学研究虚拟仿真实验”。这些都是在蛋白质和核酸水平上对基因表达进行检测。流式细胞术细胞分型技术则可以从细胞水平上检测各种细胞表面或细胞内蛋白的表达情况[8-9]。在“遗传病检测”的实验教学内容中,线下利用不同的聚合酶链反应技术对多种遗传病进行分子诊断。现在流式细胞术在遗传病

表 1　《细胞分子生物学技术》实验课程线上线下实验项目和内容

序号	线下实验项目名称和内容	线上虚拟实验
1	细胞形态的观察及显微测量(器械和操作、细胞临时装片制作、细胞观察、细胞生物学做图)	流式细胞术细胞分型虚拟仿真实验
2	细胞染色及计数(仪器操作、细胞观察及计数方法、细胞活体及固定染色技术)	流式细胞术细胞计数虚拟仿真实验
3	细胞有丝分裂(掌握动物细胞有丝分裂标本的制备及观察,有丝分裂动态过程观察,掌握有丝分裂过程及特点)	流式细胞术检测细胞周期虚拟仿真实验
4	细胞凋亡的诱导检测(了解并掌握细胞凋亡的诱导、形态特征及常规检测方法)	流式细胞术检测细胞凋亡虚拟仿真实验

的检测上也得到了广泛的应用,主要表现在对遗传病相关的基因和蛋白的表达分析。同一个实验内容用不同的实验技术和方法进行研究,多层次、多角度、全方位地丰富了学生的知识学习空间,培养了学生的科研思维和创新性思维能力。

4　教学效果与评价

通过将“流式细胞术应用虚拟仿真实验”与相关课程的线下实验教学内容相结合,改变了学生的学习方式,拓展了学生的学习空间,弥补了线下实验的诸多限制因素,提高了学生自主学习的能力和实验教学内容的先进性。学生在进行虚拟实验之前要对相关的背景知识进行学习,了解实验内容和操作,完成实验前的测试后进入虚拟实验进行学习。学生完成虚拟实验操作和考核内容后,在线提交实验报告和学习体会、建议;线上有相关的专业教师进行集中教学管理和考核管理,并在线回答学生的疑问。授课教师可以结合线上学生的成绩和问题反馈,及时改进和完善教学方案。

120份有关虚拟仿真实验的问卷调查结果显示,99.1%的学生表示线上线下结合的教学方式比传统实验教学方式更有优势,97.4%的学生认为线上实验教学内容是线下实验教学内容的拓展,96.1%的学生对虚拟仿真实验内容表示满意,95.8%的学生认为虚拟仿真实验对于提高自己的能力和创新性思维能力有较大的帮助。由此可见,“流式细胞术应用虚拟仿真实验”与线下实验教学内容相结合的实验教学方式得到了学生的认可和好评。通过对虚拟仿真实验教学软件不断的完善,结合流式细胞术的演示性教学内容,真正做到实验教学内容的虚实结合,增强学生对相关实验内容的理解;并对真实的流式细胞术实验也有更直观的认识,使学生更好地掌握流式细胞术这个先进的实验技术和方法,为今后的工作和研究奠定理论和实践基础。

5　结语

通过将“流式细胞术应用虚拟仿真一流课程”的实验内容与各个不同学科实验课程的相关实验内容进行结合,实现了现实条件下难以开展却又很有必要的实验教学内容的学习,体现了以学生为中心的教学理念,全方位、多层次、多角度地加强学生的知识储备,培养学生的创新性能力和开拓性思维。案例引导结合临床真实实验研究的结果,线上线下混合式的教学方式,体现了实验教学方法和理念的先进性。当代科学技术发展迅速,先进的实验技术和方法需要不断地融合到现实的实验教学中去,以提高实验课程的先进性和高阶性。目前省级以上的虚拟仿真一流课程有 3 万多门,从总的数量上来看已经相当可观了,但对于每个学科而言数量还是相对有限的。国家级和省级虚拟仿真一流课程建设解决了实验教学中“点”的问题,以此为契机,其将引导虚拟仿真实验教学课程建设向“面”和“系统”的方向发展。以点促面,从单个的项目建设逐渐向完整的实验项目内容体系方向发展,形成完整的线上线下混合式的实验教学内容体系。医学教育领域对于虚拟仿真实验项目的需求很大,而且有很强的系统性和规模化方向发展的需求和趋势。主要原因是临床医生的早期培训过程中现场真人操作的机会越来越少,模拟人的操作成本又太高,难以普及。所以,在临床医学学生和临床医生的早期培训过程中,通过完整的虚拟仿真实验项目体系进行反复的教学实践是一种很好的教学方式,其能为后期的临床实践打下良好的基础。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明　赵鲁杭、邹玲、刘婷:论文构思、撰写论文;于晓虹、翁登坡:修改、校对论文

参考文献

[1] 杭海英, 刘春春, 任丹丹. 流式细胞术的发展,应用及前景[J]. 中国生物工程杂志, 2019, 39(9): 68-83. DOI: 10.13523/j.cb.20190910.

[2] 沈立松, 王维维, 袁向亮. 我国临床流式细胞术的应用现状和展望[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(5): 329-331. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2016.05.001.

[3] 陈希辰, 夏峥嵘. 流式细胞共享平台实验教学改革[J]. 基础医学教育, 2018, 20(12): 1094-1096. DOI: 10.13754/j.issn2095-1450.2018.12.20.

[4] 万岁桂, 贾建国, 苏力, 等. 开设《流式细胞术及其临床应用》选修课的调查与分析[J]. 医学教育探索, 2009, 8(6): 747-748. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-1485.2009.06.052.

[5] 程小艳, 武会娟. 流式细胞术最新进展及临床应用[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(10): 1271-1276. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.10.026.

[6] 景卉, 冯茹. 流式细胞术检测急性白血病微小残留病的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(3): 847-851. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.03.051.

[7] 赵鲁杭. 分子医学实验技术[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2014.

[8] 娜仁图娜拉, 闫雷, 赵瑞杰, 等. 流式细胞术及其在细胞凋亡检测中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(27): 5353-5356. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2009.27.032.

[9] 张英, 黎宏宇, 李莉, 等. 流式细胞术在实验教学中的开发与应用[J]. 实验室研究与探索, 2013, 32(7): 206-208. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7167.2013.07.056.

(收稿日期:2020-03-01)

(本文编辑:唐宗顺)