·教学改革·

医学研究生《分子病理学》课程建设实践与思考

郭凌川　张永胜　王守立

【摘要】 为提高我校医学研究生培养质量,满足基础医学及个性化医疗发展的需要,面向医学研究生开设了《分子病理学》课程。通过优化《分子病理学》的理论内容、建设与本课程相配套的分子病理诊断技术平台及理顺基础病理和临床病理之间的管理体制等措施,使《分子病理学》课程真正成为基础医学和临床医学之间的桥梁学科。实践证明,《分子病理学》课程促进了医学研究生转化医学理念、科研创新能力和临床实践能力等方面的培养。

【关键词】 分子病理学;　课程建设;　研究生教育

【中图分类号】 R31

Construction practice and thinking on molecular pathology course of medical graduates

Guo Lingchuan, Zhang Yongsheng, Wang Shouli. Department of Pathology, Medical School of Soochow University, Suzhou 215123, China

Corresponding author: Wang Shouli, Email: wangsoly112@hotmail.com

【**Abstract**】 To improve the quality of medical postgraduate students in our school and to meet the needs of basic medicine and the development of personalized medicine, we opened the course "molecular pathology" to medical graduates. To make the molecular pathology the true bridge course between basic medicine and clinical medicine, we optimized the content of molecular pathology, created diagnostic technical platform matched with molecular pathology, rationalized management system worked in the basic pathology and clinical pathology. Practice has proved that "molecular pathology" curriculum promotes medical postgraduate students' transformation of medical philosophy, cultivates their innovation ability in scientific research and clinical practice ability etc.

【**Key words**】 Molecular pathology;　Course construction;　Graduate education

随着学科专业的细化,基础医学与临床医学的脱离也越来越严重[1]。从事临床学科的研究生只专注于临床技能的提高,不愿意进行深入的基础医学研究。但一个优秀的医生不仅要具备精湛的医疗技术,还要有不断创新的科研能力。尤其是随着人们对医疗服务质量需求的提高,个性化治疗方案的逐步实施,要求医学研究生不仅具备临床技能,还要具备与之相关的理论知识。我校于 2005 年开设了《分子病理学》,作为医学研究生的基础课程之一,之后经过一系列的探索性工作,2011 年入选苏州大学研究生"高水平新课程建设项目",通过近年来的实践取得初步成效,现从以下几方面给予介绍,以期与同行商榷。

1　《分子病理学》课程定位

在科学界限日益模糊的今天,很难对分子病理学涉及的研究领域进行界定。简单地说,分子病理学(molecular pathology)是采用分子生物学技术(如 DNA 和 RNA 技术)在分子或基因水平上研究疾病发生发展的规律的科学,是在探讨一个疾病过程中究竟有哪些生物分子发生了结构或者功能的异常。

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-1485.2014.09.009

基金项目:苏州大学研究生高水平新课程建设项目(5832000511)

作者单位:215123　苏州大学医学部病理系

通信作者:王守立,Email: wangsoly112@hotmail.com

这些分子可以是核酸、蛋白质、脂质、碳水化合物等。由于病理学是基础医学和临床医学之间的桥梁学科,在课程设置上,既要注重理论基础,又不脱离临床实际。《分子病理学》属于我校临床医学研究生最热门的专业基础课程之一,共计 54 个学时,其中分子病理学基础理论 18 学时, 临床分子病理学专题 18 学时和分子病理学技术及其应用 18 学时。

2　优化《分子病理学》课程内容

分子病理学是将分子生物学领域取得的成果最大限度地运用到病理学的各个领域,谋求病理学体系的自身发展。本课程设置是在整合我校各学科优势资源的基础上,根据医学部在医学人才培养规划的目的要求而制定。本课程具体的授课内容涉及以下几部分:基础理论、临床专题和实验室诊断。根据这些教学内容的要求配置相应的师资力量。

2.1　分子生物学理论基础

分子生物学基础包括生物大分子、基因组的结构和功能,信息传递及基因表达与调控,目的是通过对分子生物学理论的掌握,向病理学领域的研究过渡寻找切入点。实际上,分子细胞生物学的许多进展,都是在对病理现象进行研究的过程中取得的。比如,我们对血红蛋白的认识过程,1949 年 Linus Pauling 在对镰刀性贫血患者血红蛋白的理化特性进行研究,初步提出镰刀性贫血就是一种分子疾病的观点。1954 年,Vernon Ingram 阐明血红蛋白 S 的异常是由于单个氨基酸的置换造成的。1957 年,Kendrew 确定第一个蛋白质–肌红蛋白的分子结构。1959 年,Perutz 确定血红蛋白的分子结构。从 20 世纪 50 年代至今,以分子生物学为中心的生物学研究,取得飞速发展。由此可见,分子病理学虽然作为病理学的一个分支,但不是在病理学和分子生物学发展完全成熟后才形成的。分子生物学和分子病理是相互渗透、互相促进的两个学科。

2.2　基础分子病理学

虽然分子病理学和分子生物学是相互渗透、界限模糊的两个学科,但分子病理学强调的是对疾病的分子机制的研究。下面以炎症和肿瘤为例说明:①炎症分子病理学。炎症的实质是由一系列被称为炎症介质的内源性化学因子介导实现的,影响炎症发展的整个过程。运用分子生物学技术探讨炎症过程的分子机制有助于引导和控制炎症过程的发生发展,是预防炎症疾病的重要理论基础。②肿瘤。肿瘤分子病理学是研究最为广泛,发展最快的分子病理研究领域。长期以来,肿瘤研究工作从细胞核到染色体,最后到基因水平,并且在上世纪 70 年代提出了癌基因学说,80 年代提出了生长因子学说。前者阐述了哪些基因失调控导致了肿瘤的发生;后者从细胞信号转导的角度阐明细胞增殖的调控。肿瘤分子病理学主要介绍癌基因、抑癌基因、端粒酶、微卫星、肿瘤转移及分子病理诊断等研究进展。在基因水平上研究肿瘤的发生、发展的分子机制、肿瘤发生与细胞凋亡、肿瘤浸润、转移的基因变化,为肿瘤的分子病理诊断、临床肿瘤预后判断及个体化治疗方案选择、预见性治疗提供依据,使肿瘤病理的研究进入一个全新的发展阶段。

2.3　系统分子病理学

传统的系统病理学是介绍不同器官某种疾病的特殊规律。系统分子病理学是介绍某一系统中一种或几种疾病的分子生物学研究进展。下面举例说明分子生物学技术在各个系统疾病研究中得运用的成果。①心血管系统。明确了心血管系统中动脉粥样硬化、高血压和心肌病的致病基因和基因的突变位点。如平滑肌细胞增殖参与的动脉粥样硬化形成过程中, 是由于外界的刺激使细胞生长因子增加,继而通过激活信号转导通路,调节核内基因的表达,使平滑肌细胞的增殖失去控制而出现血管壁的一系列变化。阐明这些疾病病变发生的分子机制,为临床预防心血管系统疾病提供了针对性和可行性。②呼吸系统。低氧性肺动脉高压的形成和肺癌的发生发展是本系统的主要部分。肺动脉高压的形成基于许多细胞因子的参与,在分子水平研究细胞因子的功能,为肺动脉高压形成的认识提供了理论,并有助于防治。肺癌的发生发展和其他肿瘤一样,是多步骤、多阶段的过程;是由于环境致癌因素作用导致癌基因激活和抑癌基因失活引起细胞周期调控失调。与肺癌发生密切相关的癌基因包括 ras、myc 和 erb-B2 等;P16、P53 和 Rb 等抑癌基因的失活,是肺癌形成的重要条件。③消化系统。涉及到病毒性肝炎分子病理学,包括各型病毒肝炎及与肝癌发生的分子病理学;胃粘膜疾病及炎症性肠病的分子病理学; 各类消化系统肿瘤的分子病理学;肝纤维化的分子病理学。④泌尿系统。这一系统疾病的数量和类型很多,研究进展较快的主要有肾小球肾炎、肾母细胞瘤及肾细胞癌。如大量研究确认位于 11p13 位点的 WT1 基因(Wilms tumor-associated

gene-1)缺失与肾母细胞瘤的发生有关。研究认为 WT1 为肿瘤抑癌基因,通过对生长因子(IGF-1、IGF-2 和 PDGF 的 A 链等)的作用而调节肾脏正常或肿瘤细胞增殖。⑤血液系统。红细胞代谢中任何一种酶异常都可以引起相应酶促反映的前体物质堆积或反应物缺乏。代谢酶的变化是由于基因突变,使基因编码的蛋白质结构发生改变,失去原有的功能,导致分子病的发生。血红蛋白病和血友病的分子机制在近些年取得很大的进展。人们对淋巴造血系统的肿瘤的认识也到了新的阶段。目前用于常规淋巴造血系统疾病的分子生物学技术科技检测出增生细胞的克隆性,非随机性染色体易位记忆病毒感染等。⑥神经系统。分子生物学在神经科学的运用,使人们对神经细胞的发育、形态、功能和疾病的发病机制有了全新的认识。如神经营养因子(neuron growth factor,NGF)在神经损伤修复中作用机制;Alzheimer disease(AD)分子病理学改变和分子遗传学改变;Parkinson Disease(PD)包括常染色体显性遗传性家族性 PD 和常染色体隐性遗传的青少年型(AR-JP),前者的致病基因为突变的 a-synuclein 基因,后者的致病基因定位在 6q25.2-27,命名为 parkin。随着分子生物学技术的应用,将不断有其他的 PD 致病基因得到定位。⑦内分泌系统。分子医学的发展使得一大类激素抵抗症的发病机制得以阐明。如生长激素抵抗症、甲状腺激素抵抗症、胰岛素抵抗性糖尿病、原发性糖皮质激素抵抗症及雄性激素不敏感综合征(androgen insensitivity syndrome, AIS);糖尿病和其他常见的内分泌疾病的分子发生机制也取得了巨大进展。

除了上述系统主要疾病的分子病理学之外,免疫分子病理学、器官移植病理学及肝、肾等器官纤维的分子机制等也取得了巨大进展。

2.4　分子病理诊断技术

分子病理学诊断技术则是当今临床病理发展不可缺少的手段之一,专家认为在当今生物信息学和转化医学时代,分子病理学诊断技术将起到极其关键的作用[2]。分子病理诊断就是运用细胞或分子遗传学技术检测出某些分子的特征性改变,为临床疾病的诊断治疗提供分子学信息。要避免一个经常遇到的误解,就是将分子病理学研究等同于基因或者核酸水平的研究,仅仅是将分子生物学技术应用到病理学上。正如分子生物学不仅仅是将物理化学的研究手段应用到生物学上一样。在 19 世纪末,细胞病理学产生后,病理学家必须研究和解答疾病在细胞水平上的变化。现在的分子病理学时代,我们必须深入探讨一个疾病过程中究竟哪些生物分子发生了结构或者功能的异常,使我们能够解释以前不能解释的病理现象。

分子病理学技术主要涉及与疾病有关的一些分子生物学方法,包括基因异变,扩增与丢失和基因表达谱改变的检测方法,基因转染,核酸分子杂交,蛋白组学,生物芯片(基因芯片和组织芯片)和显微切割技术等。比如,目前已经被广泛应用于靶向治疗乳腺癌的靶点 HER2[3]和应用于肺癌和大肠癌的靶点 EGFR[4],分子病理诊断技术起着极其重要的作用。目前国内很多院校把分子生物学作为临床医学研究生的公共课,仅限于理论教学的机制探讨,与实际的临床应用严重脱节。

3　分子病理学课程建设的实践初探

3.1　理顺管理体制

病理学在医学中是介于基础医学和临床医学之间的桥梁学科。我校病理学系虽然在行政上规划为基础医学院所辖,但与其他基础医学学科不同,病理学科除承担教学、科研外,还承担医疗诊断任务,病理系教师分布于不同的附属医院病理科从事一线临床病理诊断工作。作为个人,只能在医、教、研三方面实践中的某一方面具有特长。但从整个学科发展来看,要全面协调这三者的关系,不能顾此失彼。本校在病理系建立了分子病理实验室,分布从临床诊断、教学和科研三个方面合理分配人力资源,分工负责。通过建立“三位一体”的管理模式及必要的执行手段,明确病理教研室和附属医院之间在医、教、研之间的协作关系,在实验室的场地选择、标本的来源与管理、工作环节的连贯、成果所属关系、人员编制等问题上达成共识。

3.2　强化师资建设

学科建设中的关键因素是师资力量的建设。正确合理地进行人员编制管理,探索确定各类人员合理结构的原则和方法,对保证病理科学功能的充分发挥、各项任务的圆满完成、促进医学院校和附属医院的良性发展,均有着十分重要的意义。病理学人才具有实践性与晚熟性的特点,既要发挥外检诊断资历深、经验丰富的老专家的学科带头人作用,又要注重培养、扶持、大胆使用年轻人才,使学科人才队伍老、中、青保持合理的年龄比例,以保证

学科建设的连续性和稳定性。目前,本科的病理外检诊断基本由高级职称人员承担,中级人员的外检诊断水平需要加强培养和提高,对于立足研究型学科建设所需的从事基础病理研究的人员匮乏。我校在制定人才引进的政策上应该是结合各专业具体情况区别对待,不能一味追求高职称人员的引进。由于分子病理学是一门新的学科,立足于近年分子生物学等基础学科发展而逐渐发展的学科体系,高职称人员中有很多具有丰富的病理外检诊断经验,相对于低职称的曾在高校从事分子病理学课题研究的博士生来说,缺少病理学扎实的理论基础和良好的实验操作能力。

此外,打破学科界限,吸收临床医学各专业领域学术骨干进入本课程的教学队伍。尤其是近年来引进各附属医院中心实验室、研究所和临床专科实验室的科研人才,均是本课程实验教学的骨干力量。这些教师的加盟, 不仅仅扩大了本课程的影响度,也为学生开启了一扇了解临床分子医学应用及其前景的窗户。

3.3 重视实验室建设

通过人才引进配套学科建设经费,近年来学校已投入数百万资金建设以分子诊断技术为主的分子病理学实验室。该实验室目前的主要检测项目有以下几个方面:为适应靶向治疗需要的靶向诊断;化疗有效性和毒副作用的预测;肿瘤的分子分类。该实验室承担多项国家自然科学基金和省部级课题,立足该实验室多年来的科研实践,编辑《分子病理学技术指导》作为《分子病理学》实验课程的指导教材,并为研究生课题实践提供技术指导。

3.4 课程建设初步成效

通过教学内容改革,紧跟医学发展最新趋势及时调整教学内容,使课程体系和教学内容进一步体现基础性、科学性和前瞻性。由于本课程围绕"讲述医学前沿理论基础理论,开展个性化医疗诊治技术"为中心,在医学研究生课程中独树一帜。将转化医学的理念引入研究生教育,有助于消除基础与临床的屏障、激发研究生的科研积极性,并为培养全新的医学人才提供了新平台和途径,逐渐成为我校医学研究生教学中热门课程之一。

通过建设分子病理学技术相关的多媒体课件及充分利用了本校研究生院网络学堂平台,使学生在课内课外均能随时得到相关教学资源,在科研过程中随时得到正确规范的实验操作指导,更好地从事课题研究。

随着我校海外医学研究生招生的数量增加和《分子病理学》课程建设的完善,教学团队实施了《分子病理学》英文教学,为海外留学生的课题设计和实施起着重要推动作用。

根据任课教师的教学态度、学生对授课质量的反馈、教师的评价等,健全了科学合理的考核评价体系,形成教学质量的可持续提高。逐步形成一支以多个临床医学专题教师负责的、基础和临床病理教师相结合的、相关实验室技术人员组成的师资队伍,队伍结构合理、人员稳定。

病理学科临床上是诊断科室,在医学院校一般是重点学科。一般而言,一个医学院校的病理科在医教研三方面都同时承担着重要角色。分子病理学是权衡一个医学院校基础科研能力和教学水平的标准之一,分子病理诊断技术是评价一个医疗单位病理学科诊断水平的指标之一。分子病理学是临床医学研究生课题设计的理论来源之一,为研究生提供科研指导和思路。分子病理学技术为医学生提供课题研究的必要手段。随着医学专业人才培养的需要和各校科研实力竞争程度的提高,《分子病理学》课程会日益凸显其在医学研究生培养中的价值和意义。

参考文献

[1] Lauwers GY, Black-Schaffer S, Salto-Tellez M. Molecular pathology in contemporary diagnostic pathology laboratory: an opinion for the active role of surgical pathologists[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(1): 115-117.

[2] Farkas DH. Diagnostic molecular pathology in an era of genomics and translational bioinformatics[J]. Diagn Mol Pathol, 2008, 17(1): 1-2.

[3] Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 9(1): 16-32.

[4] Wheeler DL, Dunn EF, Harari PM. Understanding resistance to EGFR inhibitors-impact on future treatment strategies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(9): 493-507.

(收稿日期:2014-01-08)

(本文编辑:蔡骏翔)