

大健康教育与研究
第 1 期（总第 6 期）2021 年 3 月
目 次

· 健康医学研究 ·

- 1 抗菌肽 AMP-17 通过诱导活性氧积聚引起白色念珠菌凋亡与坏死

马慧玲, 谢永生

- 8 太极拳锻炼对 2 型糖尿病周围血管病变患者生命质量及血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 的影响

周清安, 王献红, 祝希泉, 衣志爽, 杨利杰,

王 林, 李春梅, 李红艳

- 12 民办院校医学生健康素养评价模型构建与应用

马 倩, 任维存, 陈东明

- 17 新乡地区农村居民食管癌认知情况及对饮食的影响

王凯杰, 李萌萌, 王洁, 樊冰雨, 李家辉, 李梅梅,

邹梦瑶, 衣志爽

· 生物医药 ·

- 22 茯苓甘草汤治疗功能性消化不良的网络药理学研究

刘冰冰, 王 宁, 楚雨汝, 刘 艳, 钱慧琴

· 医疗装备与技术 ·

- 28 基层医疗机构医疗设备用户满意度评价模型构建及实证研究

任维存, 刘科良, 陈东明

· 健康与医疗管理 ·

- 33 心理资本对护理专业毕业生就业质量的影响研究

蔡娜娜, 王 静, 张文熙

· 教育创新研究 ·

- 36 “以疾病为中心”的混合式学习在病理学教学中的应用

常晓宾, 郭 珺, 赵淑敏

- 40 基于虚拟仿真实验平台的组织学与胚胎学实验
线上教学应用探索
魏慧平,周 薇,刘晨曦,汪 旭,韩金珠,
李勇莉
- 43 疫情下民办应用型高校药物分析课堂教学改革
研究
赵 媛,汪 涵,张玉超
- 45 微课在诊断学心电图教学中的应用
杜晨旭,衣志爽,孙允芹
- 47 基于 SPOC 的《药用植物学》课程翻转课堂教学
模式探讨
钱慧琴,李彦灵,苏慧慧,周小丽
- 50 基于 OBE 理念的医学细胞生物学课程混合式
教学改革实践
陶 娟,杨保胜
- 53 校企合作模式下应用型高校医药专业集群建设
研究
郑康威,郭雅真,生俊方,苏怡文,闫福林
- 56 基于线上线下混合模式的《生物医学传感器》
课程教学改革探索
王正兴,贾 磊,郭金磊,王晨波
- 综述 ·
- 61 雌性生殖干细胞的研究进展
陶 娟,杨 杰,张 靖,李明文,王林嵩
- 66 免疫检查点抑制剂治疗晚期食管癌的研究现状
李恭泰,周艳琳
- 72 自闭症儿童沟通障碍的体育游戏干预探讨
许锦秀,付浩,周薇,魏慧平,汪旭,
刘晨曦,韩金珠

COMPREHENSIVE HEALTH EDUCATION AND RESEARCH

No. 1 (Gen. No. 6) Mar, 2021

Main Contents

· Health & Medicime Research ·

- 1 Antimicrobial peptide AMP-17 exerts anti-Candida albicans effects through ROS-mediated apoptosis and necrosis**

MA Hui-ling, XIE Yong-sheng

- 8 Effect of Tai Chi on quality of life and serum TNF- α , IL-6 and hs-CRP in patients with type 2 diabetic peripheral vascular disease**

ZHOU Qing-an, WANG Xian-hong, ZHU Xi-quan, YI Zhi-shuang, YANG Li-jie, WANG Lin, LI Chun-mei, LI Hong-yan

- 12 Construction and application of health literacy evaluation model of medical students in private colleges**

MA Qian, REN Wei-cun, CHEN Dong-ming¹²

- 17 Cognition of esophageal cancer and influence on diet of rural residents in Xinxiang**

WANG Kai-jie, LI Meng-meng, WANG Jie, FAN Bing-yu, LI Jia-hui, LI Mei-mei, ZOU Meng-yao, YI Zhi-shuang

- 22 Network Pharmacology of Fuling Gancao Decoction in Functional Dyspepsia**

LIU Bing-bing, WANG Ning, CHU Yu-ru, LIU Yan, QIAN Hui-qin

- 28 Evaluation model construction and empirical research of medical device user satisfaction in primary medical institutions**

REN Wei-cun, LIU Ke-liang, Chen Dong-ming

- 33 Psychological capital in employment quality of nursing graduates**
CAI Na-na ,WANG Jing ,ZHANG Wen-xi
- 36 Disease – oriented blended learning in pathology teaching**
CHANG Xiao – bin ,GUO Jun ,ZHAO Shu – min
- 40 E-learning and teaching of Histology and Embryology based on virtual simulation platform**
WEI Hui-ping ,ZHOU Wei ,LIU Chen-xi ,WANG Xu ,HAN Jin-zhu ,LI Yong-li
- 43 Teaching reform of Pharmaceutical Analysis in application oriented private colleges under epidemic**
ZHAO Yuan ,WANG Han ,ZHANG Yu-chao
- 45 Microclass teaching of electrocardiography in Diagnostics**
DU Chen-xu ,YI Zhi-shuang ,SUN Yun-qin
- 47 Flipped classroom teaching mode based on SPOC in Pharmaceutical Botany**
QIAN Hui-qin ,LI Yan-ling ,SU Hui-hui ,ZHOU Xiao-li
- 50 Reform and practice of blended teaching in Medical Cell Biology based on OBE concept**
TAO Juan ,YANG Bao-sheng
- 53 Construction of medical specialty clusters in application oriented universities under the mode of school-enterprise cooperation**
ZHENG Kang-wei ,GUO Ya-zhen ,SHENG Jun-fang ,SU Yi-wen ,YAN Fu-lin
- 56 Teaching reform of Biomedical Sensors based on online and offline hybrid mode**
WANG Zheng – xing ,JIA Lei ,GUO Jin – lei ,WANG Chen – bo
- 61 Research progress of female germline stem cells**
TAO Juan ,YANG Jie ,ZHANG Jing ,LI Ming-wen ,WANG Lin-song
- 66 PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced esophageal cancer**
LI Gong-tai ,ZHOU Yan-lin
- 72 Sports game intervention of communication disorder in autistic children**
XU Jin-xiu ,FU Hao ,ZHOU Wei ,WEI Hui-ping ,WANG Xu ,LIU Chen-xi ,HAN Jin-zhu

抗菌肽 AMP-17 通过诱导活性氧积聚引起白色念珠菌凋亡与坏死

马慧玲, 谢永生

(新乡医学院三全学院基础医学院, 河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 以白色念珠菌为指示菌,从细胞内作用层面探究 AMP-17 的抗真菌机理。**方法** 使用透射电镜和流式细胞仪检测白色念珠菌的内部形态和细胞周期的变化;以 DCFH-DA 为探针,检测 AMP-17 作用后白色念珠菌细胞内活性氧的变化;采用 DCFH-DA 和 PI 双染的方法分析 AMP-17 诱导白色念珠菌细胞产生的 ROS 量与细胞坏死的相关性;JC-1 试剂盒测定白色念珠菌细胞内线粒体膜电位水平;AnnexinV-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒检测 AMP-17 作用后白色念珠菌细胞凋亡情况。**结果** 透射电镜观察到 AMP-17 组白色念珠菌形状异常,部分细胞膜和细胞质交界处出现空泡,且在细胞质内及细胞核边缘有空泡现象。AMP-17 可将白色念珠菌细胞阻滞在 S 期,抑制其进一步生长。此外,AMP-17 可诱导白色念珠菌活性氧 ROS 积累和线粒体膜电位去极化,并与剂量呈正相关;细胞凋亡实验显示 AMP-17 处理后白色念珠菌荧光细胞数量逐渐增多,提示白色念珠菌细胞出现凋亡和坏死。**结论** 抗菌肽 AMP-17 能将白念珠菌细胞阻滞在 S 期,抑制细胞分裂,改变白念珠菌细胞周期进程,阻碍白念珠菌进一步生长与增殖;AMP-17 可以诱导白色念珠菌胞内 ROS 积聚、线粒体膜电位去极化引起白色念珠菌线粒体氧化损伤,线粒体氧化损伤可能与白色念珠菌细胞的凋亡与坏死相关。

关键词: AMP-17,白色念珠菌,活性氧,凋亡,坏死

中图分类号: R37

Antimicrobial peptide AMP-17 exerts anti-*Candida albicans* effects through ROS-mediated apoptosis and necrosis

MA Hui-ling, XIE Yong-sheng

(School of Basic Medicine, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003)

Abstract: **Objective** To explore the antifungal activity of AMP-17 from the perspective of affecting its cell internal structure with *Candida albicans* as the index bacteria. **Methods** The ultrastructure of *C. albicans* and change of cell cycle were detected by transmission electron microscopy (TEM) and flow cytometry, respectively; the reactive oxygen species (ROS) accumulation in *C. albicans* cells after AMP-17 treatment were detected by using DCFH-DA probes; the correlation between ROS accumulation of *C. albicans* induced by AMP-17 and *C. albicans* cell necrosis was analyzed by using DCFH-DA and PI staining; the JC-1 kit was used to measure the mitochondrial membrane potential (MMP) of *C. albicans* cells. AMP-17-induced apoptosis and necrosis was investigated using Annexin V-FITC apoptosis detection kit. **Results** Morphological observations showed that the shape of *C. albicans* treated with AMP-17 was irregular, and vacuoles were found in the membrane and cytoplasm junctions as well as the margins of cytoplasm and nucleus. AMP-17 blocked cell cycle into S-phase and inhibited the growth. The treatment of *C. albicans* with AMP-17 resulted in the elevation of ROS, depolarization of MMP in a dose-dependent manner. Fluorescent *C. albicans* cells increased after AMP-17 treatment, indicating apoptosis and necrosis of *C. albicans* cells. **Conclusion** AMP-17 can block the cell cycle of *C. albicans* in the S-phase, inhibit the cell division, alter the cell cycle of *C. albicans*, and inhibit the growth and proliferation of *C. albicans* cells. AMP-17 can stimulate ROS accumulation, depolarization of MMP, leading to oxidative damage of mitochondria, which may be correlated with apoptosis and necrosis of *C. albicans* cells.

Key words: AMP-17; *Candida albicans*; reactive oxygen species; apoptosis; necrosis

白色念珠菌(*Candida albicans*)又称为白假丝酵母菌,是一种常见的条件致病菌^[1-2]。在免疫功能正常的情况下,它以共生的方式存在于健康人的皮肤、口腔、胃肠道和泌尿生殖道^[3]。当人体免疫系统功

能障碍时,以共生方式存在的白色念珠菌很容易转化为致病性病原真菌,导致机体真菌感染,而感染部位几乎是所有器官^[4]。近年来,由于三唑类等传统抗真菌药物的广泛应用,耐药白念珠菌菌株的分离

收稿日期:2020-11-20

基金项目:河南省高等学校重点科研项目(No. 19A310021)。

作者简介:马慧玲,女,硕士,助教,研究方向:抗微生物肽研究,E-mail:1329415791@qq.com。

通讯作者:谢永生,男,硕士,副教授,研究方向:药用植物内生菌资源的开发与应用,E-mail:xysman@163.com。

率不断提高,这给白念珠菌感染的治疗带来了很大的挑战,因此,迫切需要开发具有独特结构和作用机制的抗真菌药物。抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)是生物体抵御病原体感染的一类具有生物活性的多肽,当机体受到感染或受到免疫刺激时,这种小分子肽可以在某些组织和细胞中迅速大量合成。根据文献报道,AMPs除了抑制细菌和真菌等病原体外,对病毒、肿瘤细胞和寄生虫也有不同程度的杀灭作用^[5-6]。与传统抗生素相比,AMPs具有更广泛的抗菌作用和热稳定性,对人体细胞的毒性更小,因此它们被认为是传统抗生素最有前途的替代品^[7]。AMP-17(*musca domestica* antimicrobial peptides-17)是由家蝇产生的一种抗真菌肽,在之前的研究中,通过原核表达系统成功地制备了抗菌肽AMP-17重组蛋白^[8-9]。进一步研究发现,它能降低白念珠菌细胞壁的完整性,破坏细胞膜结构,增加细胞膜透性^[10]。然而,AMP-17是否作用于白念珠菌细胞内靶点尚不清楚。本研究从影响白念珠菌内部结构的角度深入探究了AMP-17潜在抗念珠菌机制。

1 材料与方法

1.1 材料

试剂:2',7'-二氯双酸盐(DCFH-DA)、碘化丙啉(PI)、RNase、谷胱甘肽(Glutathione, GSH)(均购自美国sigma公司);抗坏血酸(ascorbic acid, AA)(上海麦克林生化科技公司);AnnexinV/FITC试剂盒(BD公司);线粒体膜电位检测试剂盒(上海碧云天生物科技有限公司);荧光显微镜油(日本Olympu公司)。

抗菌肽:用原核表达系统制备重组AMP-17蛋白,用微量液体稀释法测定重组AMP-17蛋白对白色念珠菌的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为 $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

1.2 实验菌株

本实验所用白色念珠菌(ATCC10231)保存在含有30%的甘油管中,置于超低温冰箱保存,使用前用接种环取一环菌种,在沙氏固体平板上三区划线,37℃,静置培养,然后取单菌落于沙氏液体培养基(Sabouraud Dextrose Broth, SDB)中37℃震荡培养至对数生长期,再用SDB培养基将其稀释至 $1.0 \sim 5.0 \times 10^6 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ 备用。

1.3 方法

1.3.1 透射电镜观察 取备好的白色念珠菌悬液($1.0 \sim 5.0 \times 10^6 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$),终浓度 $40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ AMP-17为实验组,无菌水为对照组,放置于摇床37℃ 100rpm 分别培养8 h、16 h。5000 r·min⁻¹低

温离心5 min 收集菌体,弃上清,PBS缓冲液洗涤3次之后,往沉淀物中加入1 mL 2.5%戊二醛4℃固定过夜。参照文献[9]的方法处理各组样本,透射电镜上机检测。

1.3.2 AMP-17对白色念珠菌细胞周期的影响 取白色念珠菌悬液($1.0 \sim 5.0 \times 10^6 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$),以终浓度为 $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $80 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的AMP-17为实验组,无菌水为对照组,放置于37℃恒温培养12 h取出,低温5000 r·min⁻¹离心5 min 收集菌体,弃上清,沉淀用无菌PBS缓冲液洗涤2次。用提前预冷的70%乙醇溶液重悬各组细胞,于4℃固定18 h。低温3000 r·min⁻¹离心5 min 收集固定好的各组细胞,弃上清,沉淀用无菌PBS缓冲液洗涤2次。各组细胞加入RNaseA,37℃孵育2 h,加入PI染色液(PI浓度为 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)充分混匀,4℃避光染色18 h,用流式细胞仪上机检测。

1.3.3 AMP-17对白色念珠菌胞内活性氧的影响 取白色念珠菌悬液($1.0 \sim 5.0 \times 10^6 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$),以终浓度为 $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $80 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的AMP-17为实验组,无菌水为对照组,1MIC 氟康唑为阳性药物对照组,放置于37℃恒温培养箱培养12 h后取出,5000 r·min⁻¹离心5 min 收集菌体,PBS缓冲液洗涤2次,最后各组样品用PBS重悬使菌液浓度为 $1.0 \sim 5.0 \times 10^6 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。各组样品加入DCFH-DA溶液(终浓度为 $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),37℃避光孵育30 min。取上述各组菌液于96孔板,每孔100 μL,每个样品做3个复孔,于多功能酶标仪检测荧光强度,同时用激光共聚焦显微镜对不同组细胞进行观察。

为了检测两种抗氧化剂抗坏血酸、谷胱甘肽对AMP-17引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累的影响,实验所用白色念珠菌细胞需要提前在5 mM VC、GSH和50 mM VC、GSH的培养环境中预孵育2 h,后续的实验步骤如上所述,实验数据用prism软件统计并作图。

1.3.4 抗氧化剂对AMP-17活性的影响 为了验证抗菌肽AMP-17对白色念珠菌抗菌活性的发挥是否与在细胞内导致ROS的积累相关,实验加入2种抗氧化剂(ROS清除剂):抗坏血酸、谷胱甘肽。取对数生长期的白色念珠菌,用沙氏培养基将菌液调至 $1 \sim 5 \times 10^3 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。在96孔板中加入100 μL稀释好的菌液,以不加抗氧化剂为对照组,实验组中加入5 mM VC、GSH和50 mM VC、GSH预处理30 min,用无菌水倍比稀释AMP-17,使其终浓度为160、80、40、20、10 μg·mL⁻¹,于37℃,恒温培养24 h,参照美国临床实验室标准化委员会中液体稀释法的判定标

准测定各组 MIC。

1.3.5 AMP-17 诱导白色念珠菌细胞产生的 ROS 量与细胞坏死的相关性 取白色念珠菌悬液($1.0 \sim 5.0 \times 10^6$ cfu · mL⁻¹),以终浓度 $80 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 AMP-17 为实验组,无菌水为对照组,放置于 37°C 恒温培养箱培养 12 h 取出, $5000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min 收集菌体,PBS 缓冲液洗涤 2 次,最后各组样品用 PBS 重悬使菌液浓度为 $1.0 \sim 5.0 \times 10^6$ cfu · mL⁻¹。各组样品加入 DCFH-DA 溶液(终浓度为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)和 PI 溶液(终浓度为 $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),避光孵育 30 min 后,PBS 缓冲液洗涤两次后重悬各组菌液。取菌液沉淀 $3 \sim 4 \mu\text{L}$ 涂于含多聚赖氨酸的载玻片,盖上盖玻片用激光共聚焦显微镜对不同组细胞进行观察及拍照。

1.3.6 AMP-17 对白色念珠菌线粒体膜电位的影响 取白色念珠菌悬液($1.0 \sim 5.0 \times 10^6$ cfu · mL⁻¹),以终浓度为 $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $80 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 AMP-17 为实验组,无菌水为对照组,CCCP(碳酰氰基-对-氯苯胺)为阳性药物对照组,放置于 37°C 恒温培养箱培养 12 h 取出, $5000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min 收集菌体,PBS 缓冲液洗涤 2 次,最后各组样品用 PBS 重悬使菌液浓度为 $1.0 \sim 5.0 \times 10^6$ cfu · mL⁻¹。按碧云天线粒体膜电位检测(JC-1)试剂盒方法来染色。使用多功能酶标仪测定荧光强度,以红光与绿光光密度的比值(Fluorescence Intensity, FI)测定线粒体膜电位,实验数据用 prism 软件统计并作图。

1.3.7 抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌细胞凋亡的影响 取白色念珠菌悬液($1.0 \sim 5.0 \times 10^6$ cfu · mL⁻¹),以终浓度为 $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $80 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 AMP-17 为实验组,无菌水为对照组,放置于 37°C 恒温培养箱培养 12 h 取出, $5000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min 收集菌体,用预冷的 $1 \times \text{PBS}$ 缓冲液洗涤 1 次。按试剂盒说明书进行染色。上机前用 $1 \times \text{binding buffer}$ 洗涤细胞一次,取 $10 \mu\text{l}$ 各组菌沉淀滴于载玻片上,在激光共聚焦显微镜下记录拍照。

2 结果

2.1 AMP-17 对白色念珠菌损伤的透射电镜观察

透射电镜结果如图所示:对照组的白色念珠菌有正常完整的细胞结构,呈圆形或椭圆形,细胞壁、细胞膜光滑层次完整清晰,胞内细胞器正常(图 1A, D)。实验组白色念珠菌细胞形状不规则,部分病变菌体细胞膜和细胞质交界处出现空泡,且在细胞质中也有小空泡产生,胞内细胞器边缘不规则,细胞核边缘有空泡现象(图 1B, C, E, F)。

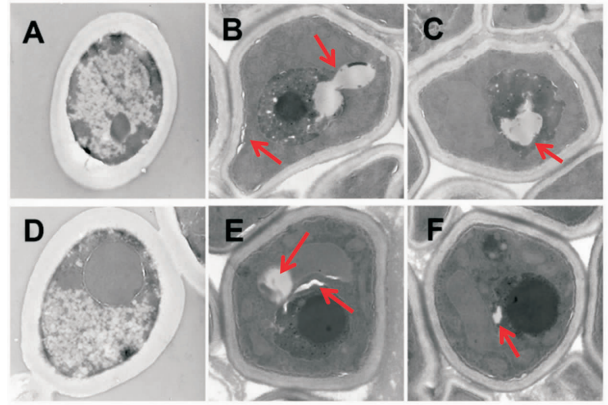


图 1 AMP-17 作用于白色念珠菌的透射电镜观察
注:正常组:A($\times 40000$)、D($\times 5000$);AMP-17 作用 16h 组:
B、C($\times 40000$);E、F($\times 50000$)

2.2 抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌细胞周期的影响

白色念珠菌属于真核细胞类,其有丝分裂分为 G1 期、S 期、G2 期、M 期。流式细胞仪根据细胞周期各期 DNA 倍体有所不同,将样本细胞分为 G0/G1 期(二倍体),S 期(二倍体与四倍体之间),G2/M 期(四倍体),见图 2。AMP-17 干预 12 h 后,随着抗菌肽浓度的升高,停滞在 S 期细胞数逐渐增多,从对照组 30.94% 升高到 64.63%,说明 AMP-17 可以影响白色念珠菌的细胞周期,能将白色念珠菌细胞阻滞在 S 期,抑制细胞分裂,阻碍白色念珠菌生长,见表 1。

表 1 不同浓度 AMP-17 干预后白色念珠菌 DNA 含量百分比(%)

AMP-17 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	细胞周期比(%)		
	G0/G1	S	G2/M
0	33.75	30.94	32.91
20	5.04	54.76	38.51
40	27.72	65.70	6.59
80	4.79	64.63	30.57

2.3 AMP-17 对白色念珠菌胞内活性氧的影响

实验结果显示:AMP-17 处理 12 h 后,各实验组荧光强度显著升高,当 AMP-17 浓度达到 $80 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,白色念珠菌荧光强度与阳性药物组相当,激光共聚焦结果与荧光多功能酶标仪结果一致(图 3A, C),说明 AMP-17 可以促进白色念珠菌胞内 ROS 的积累,并呈现剂量依赖效应。抗氧化剂 VC、GSH 对 AMP-17 诱导的白色念珠菌活性氧 ROS 积累的影响结果显示:在不加抗氧化剂 VC、GSH 的情况下 AMP-17 可诱导白色念珠菌活性氧 ROS 积累,并与剂量呈正相关,在 2 种抗氧化剂 VC、GSH 存在的情况下,抗菌肽 AMP-17 的 ROS 诱导作用被抑制(图 3B)。

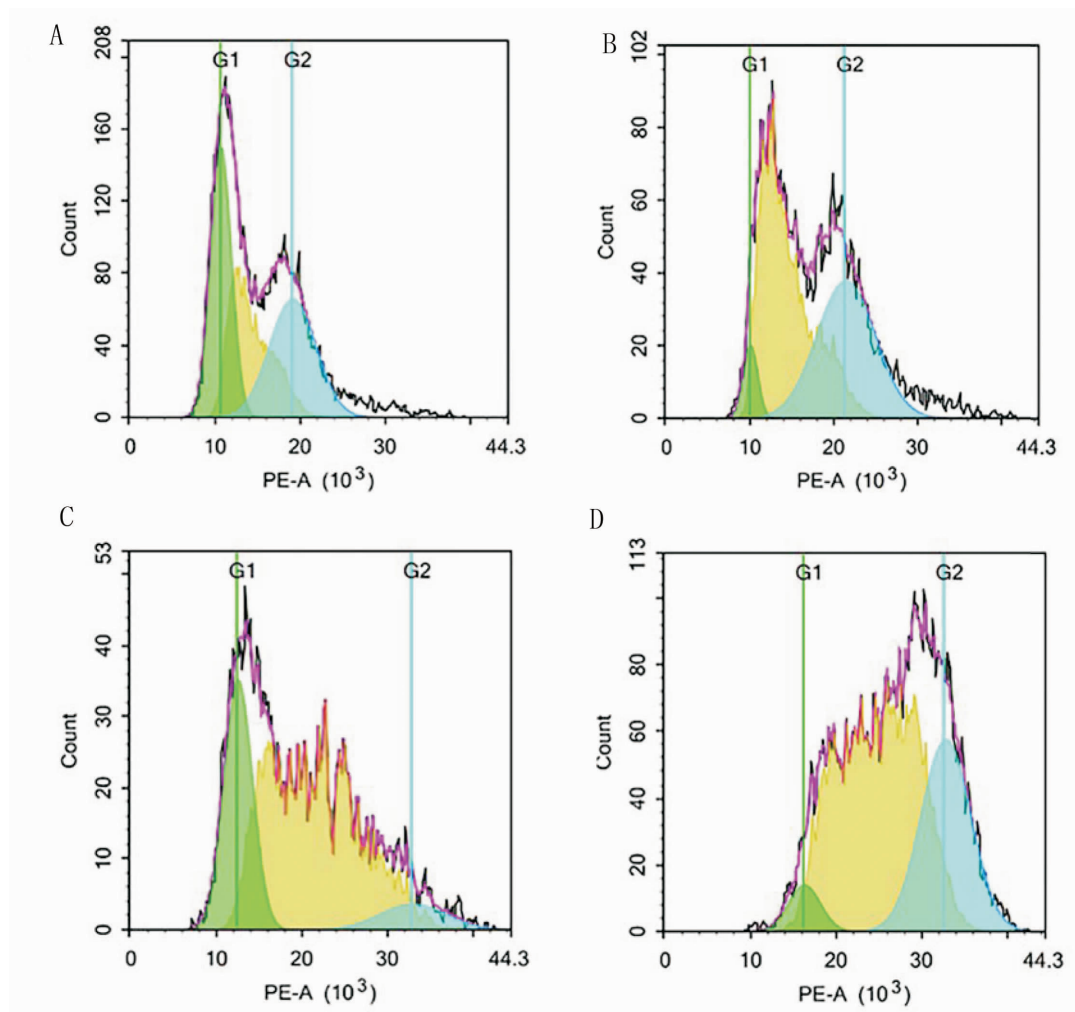


图2 抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌细胞周期影响

2.4 抗氧化剂降低抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌的抗菌活性

为了验证抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌抗菌活性的发挥是否与细胞内 ROS 的积累相关,加入 2 种抗氧化剂(ROS 清除剂):抗坏血酸、谷胱甘肽。结果显示:在未加抗氧化剂 VC、GSH 的对照组中 AMP-17 对白色念珠菌的 MIC 为 $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$;加入两种抗氧化剂后,抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌的 MIC 显著提高(即抗菌肽 AMP-17 抗真菌活性明显下降),5 mM VC 和 GSH 可以使 AMP-17 对白色念珠菌的 MIC 提高 2 倍,50 mM VC 和 GSH 可以使 AMP-17 对白色念珠菌的 MIC 提高 8 倍和 4 倍,提示 AMP-17 的抗真菌效果被抗氧化剂逆转,表明 AMP-17 对白色念珠菌的抑制活性可能是通过诱导 ROS 累积而发挥的(见图 4)。

2.5 抗菌肽 AMP-17 诱导白色念珠菌细胞产生的 ROS 量与细胞坏死的相关性

细胞内的 ROS 含量的增加是抗真菌剂诱导细胞坏死的一个重要因素。为了阐明 AMP-17 是否是

通过促进 ROS 含量的增加而诱导白色念珠菌细胞坏死,我们采用 DCFH-DA(检测细胞内 ROS 含量的探针)和 PI(细胞坏死的指示染料)双染的方法,使用激光共聚焦检测发现经 $80 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的抗菌肽 AMP-17 干预后,DCFH-DA 和 PI 双染的阳性细胞增多(图 5)。这表明 AMP-17 所诱导的细胞坏死与胞内积聚的 ROS 相关。

2.6 抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌线粒体膜电位的影响

稳定的线粒体膜电位是反映线粒体功能完整性的重要指标。线粒体膜电位的检测使用 JC-1 试剂盒。结果显示:抗菌肽 AMP-17 能剂量依赖性的降低白色念珠菌线粒体膜电位,与对照组比较,阳性对照 CCCP 可以使线粒体膜电位 $\Delta \Psi_m$ 下降到 2.067, $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $80 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的抗菌肽 AMP-17 使线粒体膜电位 $\Delta \Psi_m$ 分别下降到 3.933、3.133、2.767。说明 AMP-17 可以诱导白色念珠菌线粒体膜电位去极化(见图 6)。

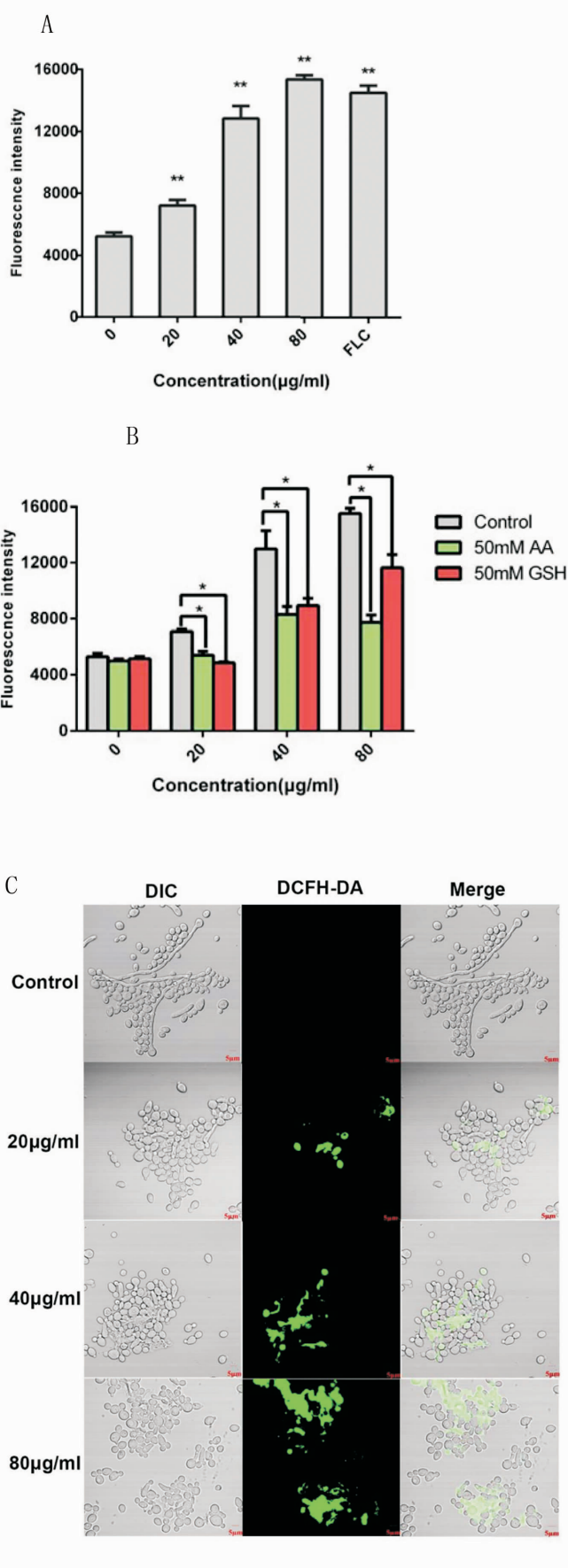


图 3 抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌胞内 ROS 的影响 (1200 ×)

注: * 与对照组比较 $P < 0.05$; ** 与对照组比较 $P < 0.01$

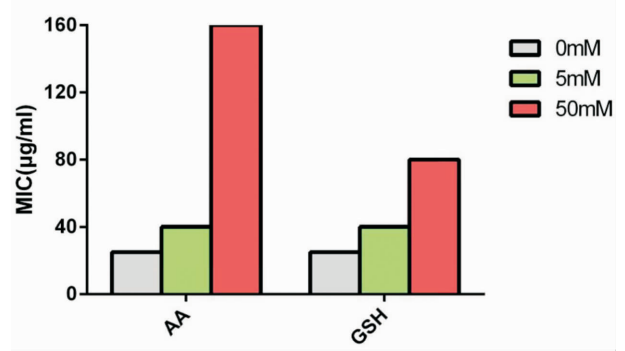


图 4 抗氧化剂对抗菌肽 AMP-17 抗菌活性的影响

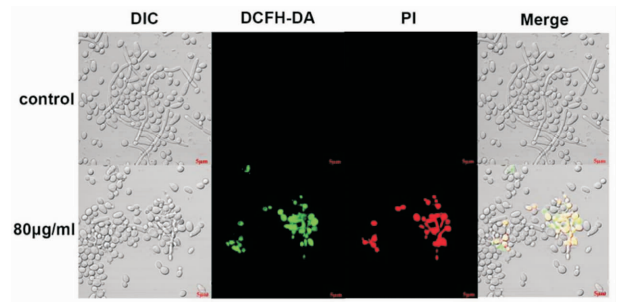


图 5 AMP-17 诱导白色念珠菌细胞产生的 ROS 量与细胞坏死的相关性 (1200 ×)

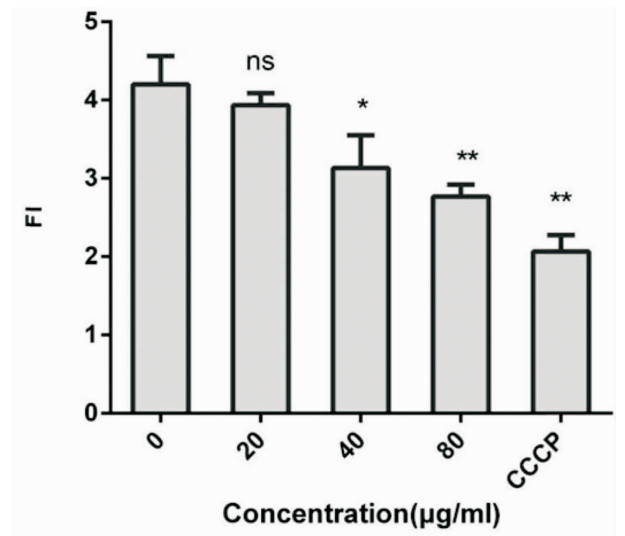


图 6 抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌线粒体膜电位的影响
注: * 与对照组比较 $P < 0.05$; ** 与对照组比较 $P < 0.01$

2.7 抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌凋亡的影响

磷脂酰丝氨酸(PS)外翻是细胞早期凋亡的一个典型表现之一。我们使用 Annexin V-FITC/PI 试剂盒检测 AMP-17 诱导的白色念珠菌细胞凋亡和坏死。Annexin V-FITC 与凋亡细胞外翻的磷脂酰丝氨酸结合,在 488 nm 激光激发下,产生绿色荧光,而坏死的细胞因为细胞膜破坏,PI 进入细胞,与细胞核结合,在 555 nm 激光激发下,产生红色荧光。激光共聚焦显微镜观察到,经 AMP-17 处理后,视野下出现绿色荧光细胞和红色荧光细胞,并呈现剂量依赖性,也就是说经抗菌肽作用后白色念珠菌细胞出现

凋亡和坏死(见图7)。

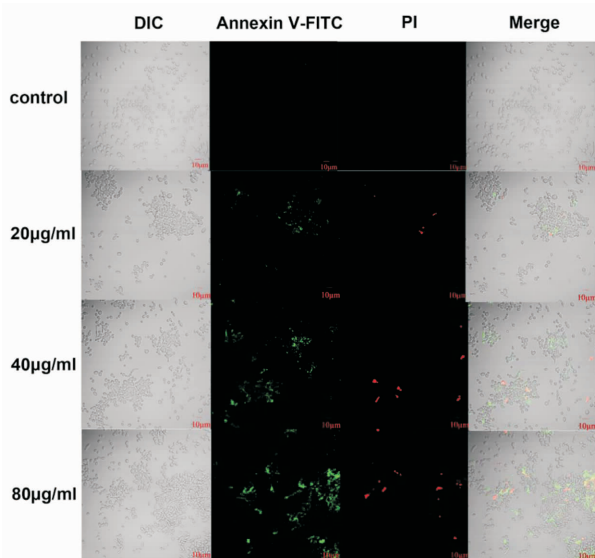


图7 Annexin V-FITC/PI细胞凋亡试剂盒检测AMP-17对白色念珠菌细胞凋亡的影响(600×)

3 讨论

白色念珠菌作为一种机会致病性真菌,具有两种生长形态,即酵母态和菌丝态,酵母态虽然毒力较弱,但是酵母态优越的形态结构和自身特性使其在真菌感染中易于其随血液进行扩散,基于这种扩散特性,抑制白色念珠菌酵母态的分裂增殖也是一种有效的抗真菌方法^[11-12]。白色念珠菌的增殖速率与细胞周期密切相关,因而探索白色念珠菌的细胞周期调控,开发延长念珠菌细胞周期的药物成为治疗念珠菌感染的一种有效策略^[13]。细胞周期是指从一次细胞有丝分裂结束到下一次有丝分裂结束所经历的整个过程。本实验发现抗菌肽AMP-17对白色念珠菌细胞周期具有阻滞作用,能将白念珠菌细胞阻滞在S期,S期是细胞周期进程中最重要的一个阶段,此期细胞主要是大量的DNA复制,同时也合成组蛋白及非组蛋白,最后完成染色体的复制,细胞被阻滞在S期,可抑制DNA合成,阻碍细胞进入M期,限制其进一步生长。

ROS作为细胞代谢的副产物主要存在于线粒体中。当白色念珠菌细胞遭遇外界压力,如氧化剂、热击、金属离子等因素时,白色念珠菌就会产生ROS进行抵抗。如果细胞产生的ROS超过了它自身的抗氧化能力,过量的ROS就能够产生细胞毒性,引起细胞内脂质、DNA、蛋白质等生物大分子的损伤,致使细胞功能障碍,导致细胞凋亡或坏死^[14-16]。本研究发现抗菌肽AMP-17可以诱导白色

念珠菌胞内ROS的积累,并表现良好的剂量依赖效应,但是当白色念珠菌细胞被两种抗氧化剂谷胱甘肽和抗坏血酸预处理后,发现AMP-17诱导的ROS的积累作用被显著抑制了,证实了AMP-17对白色念珠菌氧化应激诱导作用。为了进一步验证ROS的累积是细胞对外界环境变化的一种应激反应,还是AMP-17发挥抗真菌活性的源头,我们检测了抗氧化剂对AMP-17抗菌活性的影响,发现低浓度的AA就能使AMP-17的抗菌活性下降,同时GSH的加入也得到了同样的结果。细胞内ROS被认为是重要的信号分子;ROS处于较低水平时,被认为对代谢的调节有一定的影响;中等水平的ROS可以引起细胞的炎症反应;细胞内的ROS处于较高水平时,能够诱发细胞死亡^[17-19]。AMP-17能够诱导白色念珠菌细胞处于较高的ROS水平,为了检测AMP-17引起白色念珠菌细胞的死亡与细胞内ROS累积相关,我们采用DCFH-DA(检测细胞内ROS含量的探针)和PI(细胞坏死的指示染料)双染的方法,检测到高浓度的抗菌肽AMP-17可以使DCFH-DA和PI双染的阳性细胞增多,这表明AMP-17所诱导的细胞坏死与胞内积聚的ROS相关。

线粒体是真核细胞内产生能量的中心场所,对维持细胞能量代谢,调节细胞生长、分化、死亡起重要作用^[20-21]。细胞产能主要是在线粒体,活性氧产生也是在线粒体内发生^[22]。当细胞内活性氧累积过多或抗氧化防御系统作用减弱时,ROS不能被有效地清除,过量的ROS可氧化线粒体渗透性转运孔上的相应氧化还原位点,导致线粒体的氧化性损伤。除此之外,活性氧的累积可使线粒体膜发生脂质过氧化,使膜的性能发生改变,导致膜电位的变化^[23]。本实验用JC-1荧光试剂检测白色念珠菌胞内线粒体膜电位的水平,结果发现经不同浓度AMP-17干预后,白色念珠菌线粒体膜电位逐渐下降,80 µg·mL⁻¹的抗菌肽AMP-17能引起白色念珠菌线粒体膜电位明显去极化。

线粒体膜电位的维持是线粒体功能的必要前提。线粒体膜电位的下降被认为是细胞凋亡级联反应过程中最早发生的事件,线粒体膜电位下降与细胞ROS过量产生可激活细胞凋亡相关下游信号通路,从而诱导细胞凋亡^[24]。本研究使用了Annexin V-FITC和PI双染色检测细胞凋亡与坏死。Annexin V不能通过细胞膜,但能与发生早期凋亡外翻的磷脂酰丝氨酸(PS)结合,发出绿色荧光,从而捕捉到早期凋亡的细胞,激光共聚焦显微镜检测结果显示AMP-17可诱导PS外翻,引发菌体凋亡。细胞凋亡

是由基因控制的细胞自主的有序的死亡,是多细胞生物发育和维持生命所必需的,也普遍存在于细菌等原核生物和酵母、丝状真菌等真核生物中^[25-27]。近几年的研究发现,白色念珠菌在受到外界不良因素的刺激后会发生细胞凋亡,细胞凋亡作为新的抗真菌机制被发现^[28-29]。

综上所述,AMP-17 造成白色念珠菌细胞周期的改变抑制了白色念珠菌细胞的生长与增殖,此外,AMP-17 刺激线粒体产生过量的 ROS,损害了线粒体功能,导致线粒体膜电位的去极化,从而引起白色念珠菌细胞凋亡和坏死。本研究结果可进一步丰富肽类抗生素的抗菌机制,为抗菌肽的开发及应用提供一定的理论和实验支持。

参考文献:

- [1] Seth R, Xess I, Jana M. Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Children[J]. Indian pediatrics, 2019, 56(3):229-236.
- [2] Bertolini M, Ranjan A, Thompson A, et al. Candida albicans induces mucosal bacterial dysbiosis that promotes invasive infection [J]. PLoS Pathog. 2019;15(4):120-126.
- [3] Wiederhold NP. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat[J]. Infect Drug Resist. 2017;10:249-259.
- [4] Cronin S, Spitzer M, Robbins N, et al. Combinatorial strategies for combating invasive fungal infections[J]. Virulence. 2017;8:169-185.
- [5] Costa-de-Oliveira, Rodrigues AG. Candida albicans antifungal resistance and tolerance in bloodstream infections: the triad Yeast-Host-Antifungal[J]. Microorganisms. 2020;8:154:1-12.
- [6] 朱志翠,邓思波,张迎春,等.家蝇抗菌肽 MAF-1A 体外抗甲型流感病毒活性及机制研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2019, 35(9):791-796.
- [7] Falanga A, Lombardi L, and Franci G, et al. Marine antimicrobial peptides: nature provides templates for the design of novel compounds against pathogenic bacteria[J]. Int J Mol Sci. 2016;17: E785.
- [8] Jiangfan X, Tao W, Yu W, et al. Histological Observation and Expression Patterns of antimicrobial peptides during Fungal Infection in Musca domestica (Diptera: Muscidae) Larvae[J]. Braz Arch Biol Techn. 2016;59:1-12.
- [9] Guo G, Tao R, Li Y, et al. Identification and characterization of a novel antimicrobial protein from the housefly Musca domestica[J]. Biochem Biophys Res Commun. 2017;490:746-52.
- [10] Ma H, Zhao X, Yang L, et al. Antimicrobial peptide AMP-17 affects Candida albicans by disrupting its cell wall and cell membrane integrity[J]. Infect Drug Resist. 2020;13:2509-20.
- [11] Chang W Q, Wu X Z, Cheng A X, et al. Retigeric acid B exerts antifungal effect through enhanced reactive oxygen species and decreased cAMP[J]. Biochim Biophys Acta. 2011;1810:573-76.
- [12] Li Y, Chang W, Zhang M, et al. Lou H. Diorcinol D exerts fungicidal action against Candida albicans through cytoplasm membrane destruction and ROS accumulation[J]. PloS One. 2015;10(6):1-16.
- [13] Singh A, Sharma S, Khuller G K. cAMP regulates vegetative growth and cell cycle in Candida albicans[J]. Mol Cell Biochem. 2007;304(1-2):331-341.
- [14] Ding Y, Li Z, Li Y, et al. HSAF-induced antifungal effects in Candida albicans through ROS-mediated apoptosis[J]. RSC Adv. 2016;10:1-8.
- [15] Golstein P, Aubry L, Levrard JP. Cell-death alternative model organisms: why and which? [J]. Rev Mol Cell Biol. 2003;4:798-807.
- [16] Haque F, Verma N K, Alfatah M, et al. Sophorolipid exhibits antifungal activity by ROS mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction pathways in Candida albicans[J]. RSC Adv. 2019;9:41639-48
- [17] Jia C, Zhang J, Yu L, et al. Antifungal activity of Coumarin against Candida albicans is related to apoptosis[J]. Front Cell Infect Microbiol. 2019;8:445.
- [18] Jamieson D J. Oxidative stress responses of Saccharomyces cerevisiae[J]. Yeast. 1998;14(16):1511-27.
- [19] Hao B, Cheng S, Clancy CJ, et al. Caspofungin kills Candida albicans by causing both cellular apoptosis and necrosis[J]. Antimicrob Agents Ch. 2013;57:326-32.
- [20] Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health[J]. Cell, 2012, 148(6):1145-1159.
- [21] 石静,卿晨.线粒体膜电位改变与细胞凋亡[J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(7):20-21.
- [22] Von der HT, Leadsham J E, Sauvadet A, et al. The control of translational accuracy is a determinant of healthy ageing in yeast [J]. Open Biol. 2017;7:16-29.
- [23] Curtin JF, Donovan M, Cotter TG. Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis[J]. J Immunol Methods, 2002, 265(1/2):49-72.
- [24] 龙伟丽. 蕨藻红素的全合成及抗菌活性的探究[D]. 暨南大学, 2018.
- [25] 施高翔,汪云霞,冯鑫,等.白头翁汤正丁醇提取物诱导白念珠菌生物被膜细胞凋亡[J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(1):13-18.
- [26] Sharon A, Finkelstein A, Shlezinger N, et al. Fungal apoptosis: function, genes and gene function [J]. FEMS Microbiol Rev, 2009, 33(5):833-854.
- [27] Azzopardi M, Farrugia G, Balzan R. Cell-cycle involvement in autophagy and apoptosis in yeast[J]. Mechanisms of Ageing & Development, 2017, 161(Pt B):211-224.
- [28] Shirtliff ME, Krom BP, Meijering RAM, et al. Farnesol- induced apoptosis in Candida albicans [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009, 53(6):2392-2401.
- [29] 王楠,孟美竹,谢鲲鹏,等.虎眼万年青提取物对白色念珠菌细胞凋亡的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017(4):9-11.

(责任编辑:刘鹤香)

太极拳锻炼对 2 型糖尿病周围血管病变患者生命质量及血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 的影响

周清安^{1,2}, 王献红³, 祝希泉⁴, 衣志爽¹, 杨利杰², 王 林², 李春梅², 李红艳²

(1. 新乡医学院三全学院临床学院, 河南 新乡 453003; 2. 河南理工大学第一附属医院, 河南 焦作 454000; 3. 郑州澍青医学高等专科学校, 河南 郑州 450064; 4. 全军精神疾病防治研究所, 河南 焦作 454003)

摘要: **目的** 观察 2 型糖尿病周围血管病变 (DPVD) 患者太极拳锻炼后病变的改善情况, 探讨太极拳锻炼对 DPVD 炎症的作用机制。**方法** 研究选择 2018 年 1 月至 2019 年 3 月河南理工大学第一附属医院内分泌科收治的 DPVD 患者 66 例, 按照随机数字表法将 66 例患者随机分为对照组和太极拳组, 每组 33 例患者。对照组患者给予降糖、降脂等基础治疗, 太极拳组患者在对照组的治療基础上应用太极拳锻炼, 检测两组患者治疗后生命质量各领域的得分及治疗前、后双侧腓动脉和足背动脉管径、流速; 血糖 (空腹血糖、餐后 2 h 血糖), 糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平和血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-6 (IL-6) 及高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。**结果** 太极拳组较对照组, 生命质量各领域的得分治疗后明显提高; 腓动脉和足背动脉管径、流速, 血糖水平、HbA1c 水平明显改善; 血清中 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** DPVD 患者应用太极拳锻炼与单独用药比, 可明显提高患者生活质量, 改善患者腓动脉和足背动脉管径、流速, 血糖及 HbA1c 水平; 降低患者血清中 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平。

关键词: 2 型糖尿病周围血管病变; 太极拳锻炼; 临床疗效; 作用机制

中图分类号: R875

Effect of Tai Chi on quality of life and serum TNF- α , IL-6 and hs-CRP in patients with type 2 diabetic peripheral vascular disease

ZHOU Qing-an^{1,2}, WANG Xian-hong³, ZHU Xi-quan⁴, YI Zhi-shuang¹, YANG Li-jie², WANG Lin², LI Chun-mei², LI Hong-yan²

(1. School of Clinical Medicine, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003; 2. The First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University, Jiaozuo, Henan 454000; 3. Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou, Henan 450064; 4. The Mental Diseases Prevention and Treatment Center of the Chinese PLA, Jiaozuo, Henan 454003)

Abstract: **Objective** To observe the improvement of patients with type 2 diabetic peripheral vascular disease (DPVD) after Tai Chi exercise, and explore the effect of Tai Chi on mechanism of DPVD. **Methods** 66 patients with DPVD admitted to the Endocrinology Department of the First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University from January 2018 to March 2019 were divided into control group ($n = 33$, given routine hypoglycemic and lipid-lowering treatment) and Tai Chi group ($n = 33$, given Tai Chi exercise + routine treatment) with random number table. Then scores of the two groups in various dimensions of quality of life after treatment and the diameter and flow velocity of bilateral popliteal artery and dorsal foot artery before and after treatment were measured; blood glucose (fasting blood glucose, 2h postprandial blood glucose), glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were measured in both groups. **Results** Scores of the Tai Chi group increased significantly in various dimensions of quality of life compared with the control group after treatment; diameter and velocity of popliteal and dorsal foot arteries, blood glucose, and HbA1c significantly improved; serum TNF- α , IL-6, and hs-CRP significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Compared with routine treatment, Tai Chi can significantly improve the quality of DPVD patients, improve the diameter and flow velocity of the popliteal artery and the dorsal foot artery, blood glucose and HbA1c, and reduce the serum TNF- α , IL-6 and hs-CRP.

Key words: type 2 diabetic peripheral vascular disease; Tai Chi exercise; clinical efficacy; mechanism of action

糖尿病周围血管病变 (diabetic peripheral vascular disease, DPVD) 是糖尿病的常见慢性并发症, 据报道^[1], 在 40 岁以上、病程 5 年以上的 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者中, 并发周围血管病高达 90.80%。DPVD 主要病理改变是全身动

脉粥样硬化, 出现血栓以及斑块, 部分患者出现管腔狭窄、闭塞导致远端肢体缺血, 为糖尿病足和截肢独立危险因素, 严重威胁人类生命健康^[2], 研究太极拳锻炼辅助治疗 DPVD 及炎症机制具有重要意义。

收稿日期: 2020-06-23

基金项目: 军区后勤科研计划项目 (No. JN13W027); 新乡医学院三全学院应用型课题项目 (No. XJKT201923)。

作者简介: 周清安, 男, 教授, 博士, 研究方向: 慢病康复的基础与临床研究, E-mail: 13782863582@189.cn。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取患者时采用自愿参与原则。根据《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》周围动脉疾病(PAD)诊断标准,共计选取河南理工大学第一附属医院内分泌科2018年1月至2019年3月收治的66例DPVD患者。采取完全随机化,66例患者分为太极拳组和对照组,各33例。太极拳组的男性15例,女性18例,年龄为50~74岁,中位年龄为(62.12±

7.59)岁,病程6~30年,平均病程为(17.30±6.98)年;对照组男性14例,女性19例,年龄为51~72岁,中位年龄为(60.91±6.99)岁,病程7~28年,平均病程为(16.15±6.45)年。两组性别、年龄、病程和病情变化等一般资料的差异无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。排除1型糖尿病、其他特殊类型糖尿病及肝肾功能异常者,排除肿瘤病史和其他各种严重疾病或怀孕、妊娠、哺乳期的女患者,排除他汀类药物禁忌或不耐受者。

表1 两组患者一般临床资料比较($n=33, \bar{x} \pm s$)

组别	男/女	年龄(岁)	病程(年)	糖化血红蛋白(%)	空腹血糖(mmol·L ⁻¹)	餐后2h血糖(mmol·L ⁻¹)
对照组	5:6	60.91±6.99	16.15±6.45	8.21±0.86	8.12±0.49	13.14±1.65
太极拳组	6:5	62.12±7.59	17.30±6.98	8.25±0.61	7.77±1.59	13.45±2.34
χ^2/t	0.062	0.675	0.135	0.198	-1.193	0.417
P	0.804	0.502	0.489	0.843	0.237	0.539

本研究经过河南理工大学第一附属医院伦理委员会审核并通过,受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 两组患者均给予基本常规治疗 根据《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》复杂/中等程度的健康水平糖尿病患者血糖、血压、血脂及饮食和运动治疗的治疗建议:HbA1c<8.0%,FPG 5.0~8.3 mmol·L⁻¹,2h PBG 5.6~10.0 mmol·L⁻¹,BP<140/90 mmHg,使用他汀类药物控制血脂;通过血糖监测来了解饮食和运动对血糖的影响并调整饮食和运动。

1.2.2 太极拳组治疗方法 太极拳组在对照组的基础上加太极拳锻炼,由专业太极拳老师对太极拳组患者进行24式简化太极拳教学指导,为期4周,保证锻炼时间和动作节奏基本一致;之后巩固强化,为期20周。一般下午4:00~5:00进行,每次练习3遍,每遍之间休息10 min左右。锻炼中可根据自身状况调整速度,患者每次平均锻炼60 min,每周6次,连续24周。运动强度:相当于50%~60%最大摄氧量,或把70%~80%最大心率(HR max)作为运动中的靶心率。参考Chang等^[3]研究,实验人员了解患者的生活情况,患者除增加太极拳锻炼以外无另加用药物和认知行为治疗,生活习惯基本不改变。

1.3 观察指标

1.3.1 评价分析 利用世界卫生组织生命质量简表(World Health Organization Quality of Life: Brief Version, WHOQOL-BREF)评价两组患者治疗后各个领域。WHOQOL-BREF包含26个计分条目,除2个独立分析条目外,共产生了4个领域得分,即生理领域(PHYS)、心理领域(PSYCH)、社会关系领域(SO-

CIL)及环境领域(ENVI)。清除量表缺失数据大于20%的问卷1份,合格问卷65份,合格率为98.48%,把各个领域计分转换成百分制后进行分析。

1.3.2 腘动脉、足背动脉管径及流速 利用多普勒血流探测仪及踝肱指数检查套件(日本株式会社Hadeco公司)测量两组患者治疗前、后腘动脉(左侧、右侧)管径和流速,足背动脉(左侧、右侧)管径和流速。

1.3.3 血糖、糖化血红蛋白、TNF- α 、IL-6和hs-CRP水平 血液指标检测两组患者在空腹、餐后2h血糖水平应用全自动临床生化分析检测仪(日本希森美康生产的CHEMIX180)测定。糖化血红蛋白(HbA1c)采用高效液相色谱法,糖化血红蛋白分析仪(HLC-723G8,日本东曹株式会社)检测。酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测两组患者血清TNF- α 、IL-6水平,试剂盒购自美国Biolegend公司,操作均按试剂盒说明书完成。用全自动特定蛋白仪(PA8800特定蛋白分析仪,南京普朗医疗设备有限公司),散射比浊法测超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。

1.4 统计学分析

数据分析用SPSS22.0软件。两组患者性别构成比以百分率表示, χ^2 检验。数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,两组内治疗前后比较用配对 t 检验,两组间比较用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 差异有显著意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后生命质量各指标得分情况比较

两组患者经过治疗后,太极拳组生理领域、心理领域、社会关系领域和环境领域各指标分较高,与对

对照组比较有显著意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表2。

表2 两组患者治疗后生活质量评分差异($n = 33, \bar{x} \pm s$,分)

组别	生理领域	心理领域	社会关系领域	环境领域
对照组	58.84 ± 13.34	54.23 ± 6.87	58.13 ± 12.46	54.48 ± 13.52
太极拳组	66.75 ± 17.32 ^a	63.55 ± 10.61 ^b	66.38 ± 18.67 ^a	63.34 ± 10.17 ^b
<i>t</i>	2.078	4.236	2.111	3.008
<i>P</i>	0.042	0.000	0.039	0.004

表3 两组患者治疗前后腘动脉、足背动脉管径、流速及差值比较($n = 33, \bar{x} \pm s$, mm, cm · s⁻¹)

组别	治疗前/后腘动脉管径/差值	治疗前/后腘动脉流速/差值	治疗前/后足背动脉管径/差值	治疗前/后足背动脉流速/差值
对照组	4.7 ± 0.9/5.0 ± 1.1/0.6 ± 0.3	47.85 ± 9.35/50.64 ± 4.33/4.39 ± 2.88	1.5 ± 0.83/1.8 ± 0.29/0.5 ± 0.63	14.76 ± 5.48/19.47 ± 8.97/7.73 ± 4.90
太极拳组	4.6 ± 1.2/5.2 ± 0.8 ^a /1.8 ± 0.8 ^d	45.67 ± 5.89/56.38 ± 8.76 ^b /10.25 ± 3.67 ^d	1.4 ± 0.75/2.1 ± 1.4 ^a /1.9 ± 0.94 ^c	13.87 ± 5.48/24.63 ± 7.21 ^b /16.68 ± 5.32 ^d
<i>t</i>	2.390/4.441	5.828/3.941	2.532/3.970	6.261/3.912
<i>P</i>	0.020/0.000	0.000/0.000	0.014/0.046	0.000/0.000

注:两组患者组内治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 、^b $P < 0.01$;组间比较,^c $P < 0.05$ 、^d $P < 0.01$

2.3 两组患者空腹血糖、餐后2h血糖及糖化血红蛋白水平比较

表4显示,太极拳组治疗后空腹血糖、餐后2h血糖和糖化血红蛋白水平较对照组明显降低($P < 0.05$)。

2.4 两组患者血清中TNF-α、IL-6、hs-CRP水平比较

表5显示,两组患者治疗后,TNF-α、IL-6、hs-CRP水平均显著下降($P < 0.01$),太极拳组较对照组明显降低($P < 0.01$),且两组患者指标下降的

注:两组间比较,^a $P < 0.05$;^b $P < 0.01$

2.2 两组患者治疗前后腘动脉、足背动脉管径及流速比较

两组患者治疗后,腘动脉、足背动脉管径和流速均有改善,但对照组治疗后较前改善无统计学意义($P > 0.05$),太极拳组治疗后改善明显($P < 0.05$, $P < 0.01$),且两组患者指标改善的差值比较均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表3。

差值比较均有统计学意义($P < 0.01$)。

表4 两组患者治疗后空腹血糖、餐后2h血糖及糖化血红蛋白水平比较($n = 33, \bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol · L ⁻¹)	2h PBG (mmol · L ⁻¹)	HbA1c (%)
对照组	6.98 ± 1.73	11.03 ± 2.37	7.69 ± 1.43
太极拳组	6.01 ± 1.23 ^a	8.23 ± 1.68 ^b	7.01 ± 0.93 ^a
<i>t</i>	2.598	5.480	2.265
<i>P</i>	0.011	0.000	0.025

注:两组患者治疗后比较,^a $P < 0.05$ 、^b $P < 0.01$

表5 两组患者治疗前后血清TNF-α、IL-6、hs-CRP水平及差值比较($n = 33, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前/后 TNF-α (pg · L ⁻¹)/差值	治疗前/后 IL-6 (pg · L ⁻¹)/差值	治疗前/后 hs-CRP (mg · L ⁻¹)/差值
对照组	17.57 ± 3.91/10.40 ± 1.29 ^a /5.18 ± 1.49	11.93 ± 0.72/10.12 ± 0.82 ^a /4.02 ± 1.85	8.06 ± 0.80/6.37 ± 0.64 ^a /2.65 ± 0.67
太极拳组	16.98 ± 3.86/7.68 ± 1.31 ^{ab} /8.91 ± 2.42 ^b	12.14 ± 0.61/8.14 ± 0.79 ^{ab} /8.14 ± 2.72 ^b	8.26 ± 0.79/5.49 ± 0.63 ^{ab} /5.97 ± 2.49 ^b
<i>t</i>	10.004/13.106/8.873/4.150	9.528/22.895/9.989/3.961	9.476/15.748/5.629/4.807
<i>P</i>	0.000/0.000/0.000/0.000	0.000/0.000/0.000/0.000	0.000/0.000/0.000/0.000

注:组内治疗前后比较,^a $P < 0.01$;组间治疗后比较,^b $P < 0.01$

3 讨论

糖尿病周围神经血管病变影响下肢和足部的动脉血供,导致患者行走或静息时下肢疼痛,行走能力和日常生活能力受到限制,生活质量下降。该类患者发生心肌梗死和脑卒中风险分别增高4倍和2~3倍^[4],糖尿病周围神经血管病变严重威胁患者的生命健康^[5-6]。

太极拳集拳术、导引术和吐纳术三者结合,是一项强身健体、延年益寿的体育运动。太极拳锻炼作为辅助治疗手段,可应用于糖尿病、高血压病、骨质疏松症、类风湿关节炎、肿瘤等多种疾病,并可促进患者心理健康。研究表明^[7-8],太极拳锻炼12周后,患者血糖和血脂水平降低明显,胰岛素抵抗改善,机体的免疫机能提高。张辉^[9]在糖尿病患者常规护理基础上加练太极拳,30 min/次,1次/d,4周后患者的血糖水平较对照组明显降低。LamP等^[10]的研

究表明,患者前3个月每周2次太极拳锻炼,60 min/次,后3个月每周1次,患者的血糖、6 min步行测试、血清总胆固醇及生理机能、社会功能、一般健康等多方面得到改善。本研究显示,太极拳组患者腘动脉、足背动脉管径及流速,血糖水平(空腹血糖、餐后2h血糖),HbA1c水平均优于对照组患者;太极拳组患者生理领域、心理领域、社会关系领域及环境领域得分均明显高于对照组,差异有统计学意义。

糖尿病是一个高血糖为主的全身代谢性疾病,可引起全身血管病变,也是一种炎症性疾病而呈“慢性低度炎症状态”^[11]。炎症状态贯穿于肥胖、胰岛素抵抗及糖尿病的全过程,持续低度的炎症状态在糖尿病周围血管病变发生发展中起重要作用^[12]。炎症标志物与2型糖尿病相关,加强对炎症标志物的临床干预,对2型糖尿病的诊治水平提高有积极意义^[13]。肿瘤坏死因子、白介素、C反应蛋白等在多种组织中均能影响血糖浓度,参与糖尿病及糖尿

病血管并发症的发生发展^[14]。TNF- α 诱导胰岛素抵抗,损伤血管内皮功能,诱发机体炎症反应^[15]。同时,TNF- α 还作为一种独立的细胞毒素,直接作用胰岛 B 细胞,产生一氧化氮(NO),导致胰岛素的分泌不足^[16]。IL-6 在免疫和炎症反应中具有多种重要作用功能,可促进肝脏合成超敏 C 反应蛋白,促进炎症和 IR 发生,是 T2DM 独立影响因素之一,并对 CRP 表达起到一定的调节作用^[17]。C 反应蛋白受白介素-6、肿瘤坏死因子- β 等多种细胞因子调节,CRP 浓度随炎症和组织损伤的加重而急剧上升^[18]。CRP 升高与 IR 及 IGT 相关,与 T2DM 及其并发症的发病过程有关^[19]。T2DM 患者中,CRP 在低度的慢性炎症中发挥着重要作用^[20]。研究表明^[21],hs-CRP 可较好地预测 T2DM 的发生,与动脉粥样硬化发展密切相关。hs-CRP 还可引起内皮细胞黏附分子表达,有效地与中性粒细胞结合,诱导炎症因子产生,参与活化补体从而损伤内皮细胞。此外,CRP 与 IL-6 相互促进,引发炎症反应^[22]。本研究表明,两组患者治疗后 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平降低,太极拳锻炼组较对照组显著降低。

本研究提示,太极拳锻炼可治疗糖尿病周围血管病变,能明显提高患者的生活质量,可显著改善患者腘动脉、足背动脉管径及流速、血糖(空腹血糖、餐后 2h 血糖)和 HbA1c 水平,显著降低患者的 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平,改善糖尿病炎症机制,临床疗效明显,可积极推广应用。

参考文献:

- [1] 潘长玉,高妍,袁申元,等. 2 型糖尿病下肢血管病变发生率及相关因素[J]. 中国糖尿病杂志,2001,9(6):323-332.
- [2] Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010; a systematic review and analysis [J]. *Lancet*, 2013, 382(9901):1329-1340.
- [3] Chang SW, Zhou JH, Hong YL, et al. Effects of 24-week Tai Chi exercise on the knee and ankle proprioception of older women[J]. *Res Sports Med*, 2016, 24(1):84-93.
- [4] Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 1992, 326:381-386.
- [5] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis[J]. *Jama: the Journal of the American Medical Association*, 2007, 297(11):1197-1206.
- [6] Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010; a systematic review and analysis [J]. *Lancet*, 2013, 382(9901):1329-1340.
- [7] 蒙恩. 太极拳运动对 2 型糖尿病患者血脂成分及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,34(19):5358-5360.
- [8] 齐敦禹,李兴海,王耀光,等. 太极拳运动对 II 型糖尿病患者免疫机能影响的研究[J]. 北京体育大学学报,2008,31(7):932-933.
- [9] 张辉. 2 型糖尿病患者练习太极拳对其血糖的影响分析[J]. 当代医药论丛,2015,13(18):4-5.
- [10] Lam P, Dennis SM, Diamond TH, et al. Improving glycaemic and BP control in type 2 diabetes: the effectiveness of Tai Chi [J]. *Aust Fam Physician*, 2008, 37(10):884-887.
- [11] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders [J]. *Nature*, 2006, 444(7121):860-867.
- [12] Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Kuller LH. The heterogeneity of diabetes; unraveling a dispute: is systemic inflammation related to islet autoimmunity? [J]. *Diabetes*, 2007, 56(5):1189-1197.
- [13] 曾维新. 炎症标志物与 2 型糖尿病 [J]. 当代医学, 2013, 19(29):19-20.
- [14] Zatalia SR, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus [J]. *Acta Med Indones*, 2013, 45(2):141-147.
- [15] Kwon G, Xu G, Marshall A, et al. TNF- α -induced pancreatic beta-cell insulin resistance is mediated by nitric oxide and prevented by 1,5-deoxydehydro-12,14-prostaglandin J2 and aminoguanidine. A role for PPAR γ activation and iNOS expression [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(26):18702-18708.
- [16] Fromont A, De Seze J, Fleury MC, et al. Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor [J]. *Cytokine*, 2009, 45(1):55-57.
- [17] Faam B, Zarkesh M, Daneshpour MS, et al. The association between inflammatory markers and obesity-related factors in Tehranian adults: Tehran lipid and glucose study [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2014, 17(8):577-582.
- [18] 马广蕊,金秀平. 不同病程 2 型糖尿病患者血清 C 反应蛋白水平的比较 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(5):494-496.
- [19] Deetman PE, Bakker SJ, Dullaart RP, et al. High sensitive C-reactive protein and serum amyloid A are inversely related to serum bilirubin; effect-modification by metabolic syndrome [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12(1):166-173.
- [20] Doyle TA, de Groot M, Harris T, et al. Diabetes, depressive symptoms, and inflammation in older adults: results from the health, aging, and body composition study [J]. *J Psychosom Res*, 2013, 75(5):419-424.
- [21] Elias-Smale SE, Kardys I, Oudkerk M, et al. C-reactive protein is related to extent and progression of coronary and extra-coronary atherosclerosis; results from the Rotterdam study [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(2):e195-e202.
- [22] Sarinnapakorn V, Wanicagool W. Association between hs-CRP and HbA1c in overweight type 2 Diabetic Female Patients [J]. *J Med Assoc Thai*, 2013, Suppl 3:S54-S58.

(责任编辑:袁会峰)

民办院校医学生健康素养评价模型构建与应用

马倩, 任维存, 陈东明

(新乡医学院三全学院健康管理学院, 河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 构建医学生健康素养状况客观评价模型并应用, 为有针对性开展健康素养干预提供参考。**方法** 以某民办医学院校一至三年级所有在校本科医学生为研究对象, 采用分层整群随机抽样方法使用自制问卷调查学生健康素养情况。应用结构方程模型(SEM)构建学生健康素养状况客观评价模型, 使用动态物元分析方法(DMA)开展健康素养评价。**结果** 医学生健康素养总体评价为 62.60 分, 一、二和三年级学生评价结果分别为 61.55、61.63 和 65.00 分, 且存在显著差异($F = 7.096, P = 0.001$); 健康知识通过健康行为间接影响健康素养; 性别、母亲学历的高低和是否参与过健康相关社会实践活动是影响民办医学院校学生健康素养的主要因素($\beta = -0.592, P = 0.001; \beta = 0.632, P = 0.004; \beta = -0.359, P = 0.022$)。**结论** 大学校园生活和教育经历可以显著提升学生健康素养, 民办学校应为学生参与健康相关社会实践活动提供更多机会和支持。

关键词: 医学生; 健康素养; 动态物元分析; 评价模型

中图分类号: R193

Construction and application of health literacy evaluation model of medical students in private colleges

MA Qian, REN Wei-cun, CHEN Dong-ming

(School of Health Management, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003)

Abstract: **Objective** To establish and apply the health literacy evaluation model of medical students to provide reference for targeted health literacy interventions. **Methods** All undergraduates from first to third grade of one private medical school were selected with a stratified cluster random sampling method and surveyed to investigate the health literacy of college students using self-made questionnaires. The structural equation model (SEM) was used to construct an objective evaluation model of students health literacy, and the dynamic matter element analysis method (DMA) was used to evaluate health literacy. **Results** The overall score of health literacy was 62.60 (freshmen = 61.55; sophomores = 61.63; juniors = 65.00) ($F = 7.096, P = 0.001$). Health knowledge indirectly affected health literacy through health behaviors. Gender, mother education, and participation in health-related social practice activities were the main factors affecting the health literacy of medical students in the private college ($\beta = -0.592, P = 0.001; \beta = 0.632, P = 0.004; \beta = 0.359, P = 0.022$). **Conclusion** College life and education experience can significantly improve the health literacy of college students, and private schools should provide more health-related social practices for college students.

Key words: medical students; health literacy; dynamic matter-element analysis; evaluation model

健康素养为个人获得、理解和处理健康信息或服务并做出有益于健康决策的能力^[1], 是健康促进、保持认知和技能的反映^[2]。高校是培养未来社会不同领域人才的摇篮, 大学生健康状况直接影响到社会的进步、生产力的发展和国力的增强^[3]。国美娥^[4]通过对体质、生理、心理、社会健康的调查分析综合评价了高校学生健康自我管理状况, 张伟等^[5]研究了江苏民办高校本科阶段的学生健康素养的影响因素, 聂真新等^[6]通过对辽宁省不同学历学生健康素质现状的调查制定了健康素养干预的运动处方。本研究于 2019 年 9 - 11 月从健康知识、健康技能和健康行为 3 个方面调查了解河南省民办医

学院学生的健康素养相关情况, 客观评价学生健康素养状况并分析其影响因素, 为开展针对性健康素养干预提供参考和依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

调查对象为河南省某民办医学院校一年级至三年级在校本科医学专业学生。采用分层整群随机的多阶段抽样方法, 根据专业设置和学生人数, 在所有专业的一年级至三年级中各随机抽取 1 - 3 个班级, 对抽中班级的所有在校学生进行问卷调查。

收稿日期: 2020 - 11 - 06

基金项目: 2019 年度河南省高等学校重点科研项目(19B630017); 2020 年度河南省民办教育协会项目(HNMLX20200395); 2019 年度学校教改一般项目(201915)。

作者简介: 马倩, 女, 助教, 硕士, 研究方向: 健康管理, E-mail: 576842083@qq.com。

通讯作者: 陈东明, 男, 副教授, 硕士, 研究方向: 卫生政策, E-mail: 50156858@qq.com。

1.2 调查方法

借鉴《中国公民健康素养问卷》《中国公民健康素养 66 条》和《河南省居民健康素养监测调查问卷》,构建了包括健康知识、健康行为和健康技能 3 个维度的调查问卷。问卷中每个问题的答案均采用 likert 方法被设置为 5 个等级。为保证问卷内容可理解性和可读性,问卷在初步编制后进行了 20 人的预测试。依据测试结果修改了部分问卷问题的叙述,最终形成包含 12 个二级指标的评价体系。应用动态物元分析方法对问卷结果进行客观评价,以得分大于 60 分(满分 100)判定为具备基本健康素养。

1.3 健康素养评价模型构建

结构方程模型(SEM)假定一组潜变量之间存在因果关系,潜变量可以分别用一组显变量表示^[7]。本研究假定的潜变量及其测量变量为:(1)健康知识(Y1),包括躯体健康知识(x1)、日常饮食知识(x2)、疾病相关知识(x3)和心理健康知识(x4);(2)健康行为(Y2),包括日常健康行为(x5)、饮食与运动(x6)、药品使用(x7)和人际交往(x8);(3)健康技能(Y3),包括自我保护(x9)、饮食与运动技能(x10)、药品使用技能(x11)和心理健康维护(x12);(4)主观健康素养(Y4),包括身体健康状况(x13)、心理健康状况(x14)、社会适应状况(x15)和健康提高意愿(x16)。模型构建:假设健康知识、健康技能和健康行为直接作用于健康素养,同时健康知识、健康技能和健康行为之间可能会相互影响, e 表示潜变量及其测量变量的随机误差项。

1.4 健康素养评价方法

应用动态物元分析方法(dynamic matter element analysis method,DMA)分析客观评价大学生健康素养。

首先求奖罚函数值: $d_i = \frac{1}{x_i}$, x_i 为各单项指标评估值;其次,求所有单项指标奖罚函数值之和: $l = \sum_{i=1}^6 d_i$;

则每项评价指标的权重系数为: $W_i = \frac{d_i}{l}$ 。

每个指标表示一个物元,构建大学生健康素养评价的复合物元 R ;参照越大越优的相对优化准则,在所有 R 中选取各指标调查结果的最大值构建新的物元,定义为最佳物元 R_0 ;第 j 个 R 与最佳物元 R_0 的第 i 项评价指标的关联系数:

$$L_{ij} = \frac{\Delta_{min} + \rho \Delta_{max}}{\Delta_{ij} + \rho \Delta_{max}}$$

式中: Δ_{ij} 为 R_0 中第 i 项评价指标值与第 j 个物元 R 健康素养相应指标值之间的绝对差; Δ_{min} 为指标值绝对差 Δ_{ij} 的最小值; Δ_{max} 为指标值绝对差 Δ_{ij} 的最大值; ρ 为分辨系数,一般取 0.5。

设 L_{0j} 为综合关联系数,用于反映 R 与 R_0 的关联性。则健康素养评价结果 A 为:

$$A = 100L_{0j} = 100 \times \sum_{j=1}^{10} \sum_{i=1}^6 W_i L_{ij}$$

其中, L_{0j} 位于 0~1 之间, A 越趋近于 100 表示评价结果越优。

1.5 质量控制

采用统一的调查问卷,由受过统一培训的校健康管理协会社团成员作为调查员使用规范的指导语言、以班为单位组织学生匿名填写。调查前讲解调查目的和内容,并就个人隐私保密问题进行告知。问卷由调查对象匿名自填完成,并由调查员当场审查、收回,共发问卷 740 份,有效回收 714 份,有效回收率为 96.49%。问卷的 Cronbach's α 系数和内容效度指数(CVI)分别为 0.781 和 0.814,均大于 0.75,信效度良好。

1.6 统计分析

使用 Epidata3.1 软件进行调查结果的录入,应用 Excel2019 和 Amos 软件进行数据的整理和评价,采用 SPSS20.0 对评价结果进行统计分析。应用 SEM 进行模型检验;使用 DMA 客观评价大学生健康素养状况;使用方差分析比较不同年级学生健康素养差异;采用多元 logistic 回归分析健康素养的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 调查对象基本情况

参与调查的 714 名在校大学生中,大一、大二和大三年级分别为 254、211 和 249 人。其中男生 305 人,女生 409 人;户籍为农村和城市的学生分别占 59.4% 和 40.6%;独生子女占 29.1%;父亲和母亲拥有本科及以上学历的学生分别占 14.7% 和 11.9%。17.2% 的学生的 BMI 达到或超过 24;有 44 名学生感觉经济压力巨大;59.5% 的调查对象参加过与健康相关的社会实践活动;网络为获取健康相关知识的主要途径,主要通过电视或广播、书本和健康宣传册或讲座获取健康相关知识的学生分别占 18.2%、14.0% 和 10.1%。见表 1。

2.2 健康素养评价模型构建与检验

基于民办医学院校大学生健康素养评价体系建立指标间全关系模型。应用 SEM 分析调查数据显示,健康知识和主观健康素养之间的关系不显著($CR = 0.221, P = 0.825$);健康行为和健康技能之间的关系不显著($CR = 1.856, P = 0.063$)。删除未通过显著性检验的指标间关系,民办医学院校大学生健康素养评价模型及各指标间的关联系数,见图 1。

评价模型的拟合指数 $RMSEA = 0.042 < 0.05$, 模型的拟合效果良好。

表 1 调查对象基本情况

指标	人数(人)	占比(%)
年级		
大一	254	35.6
大二	211	29.6
大三	249	34.1
性别		
男	305	42.7
女	409	57.3
户籍		
农村	424	59.4
城市	290	40.6
是否独生子女		
是	208	29.1
否	506	70.9
父亲学历		
小学及以下	90	12.6
中学	409	57.3
专科	110	15.4
本科及以上	105	14.7
母亲学历		
小学及以下	156	21.8
中学	354	49.6
专科	119	16.7
本科及以上	85	11.9
BMI(kg/m ²)		
<24	591	82.8
≥24	123	17.2
经济压力		
无	201	28.2
一般	372	52.1
大	97	13.6
巨大	44	6.2
是否参加过健康相关社会实践活动		
是	425	59.5
否	289	40.5
健康知识主要获取途径		
网络	383	53.7
电视或广播	130	18.2
书本	100	14.0
健康宣传册或讲座	72	10.1
其他途径	29	4.0

2.3 大学生健康素养评价

基于构建的模型,应用 DMA 客观分析调查数据。结果显示 3 个年级学生的各评价指标权重系数为 0.0687 - 0.0955,且 3 个年级间各评价指标权重系数分布不同(表 2)。

医学生健康素养总体评价为 62.60 分,其中一、二和三年级学生的总体评价分别为 61.55、61.63 和 65.00 分,三年级学生健康素养总体好于一、二年级学生 ($F = 7.096, P = 0.001$)。三个年级的学生在健康知识、行为和技能方面的评价均存在统计学差异 ($F = 6.450, P = 0.002; F = 5.686, P = 0.004; F = 4.675, P = 0.010$)。具体至各二级评价指标,三个年级学生在疾病和心理健康知识知晓、饮食与运动行为和技能、日常健康行为和自我保护技能、药品使用技能方面的评价得分存在统计学差异 ($P < 0.05$)。见表 3。

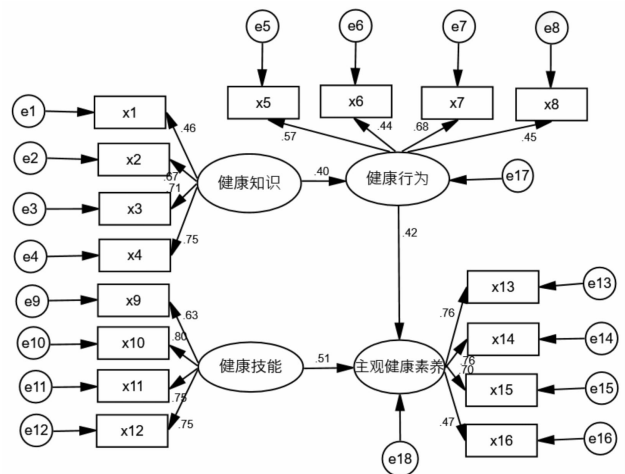


图 1 民办医学院校学生健康素养评价模型

2.4 健康素养影响因素分析

基于医学生健康素养调查结果和各变量间关系,应用多元 Logistic 回归分析学生健康素养影响因素。依据严重程度将指标总体评价、性别、户籍、独生子女、父亲学历、母亲学历、BMI、经济压力和社会实践的结果分别赋值(表 4)。回归分析结果显示民办医学院校学生健康素养主要受性别、母亲学历和是否参与过健康相关社会实践活动的影响 ($\beta = -0.592, P = 0.001; \beta = 0.632, P = 0.004; \beta = 0.359, P = 0.022$);户籍、是否独生子女、父亲学历、BMI 和经济压力对健康素养不存在显著影响 ($P > 0.05$)。男学生的健康素养是女学生的 0.553 倍;以母亲学历为小学及以下为对照组,母亲学历为中学、专科和本科及以上学生的健康素养分别为对照组的 0.770 倍、0.967 倍、1.881 倍;参加过健康相关社会实践活动学生的健康素养是没有参加过的学生的 1.432 倍。见表 5。

表 2 不同年级学生健康素养评价各指标权重系数分布

年级	躯体健康知识	日常饮食知识	疾病相关知识	心理健康知识	日常健康行为	饮食与运动	药品使用	人际交往	自我保护	饮食与运动技能	药品使用技能	心理健康维护
大一	0.0871	0.0771	0.0806	0.0821	0.0810	0.0880	0.0687	0.0795	0.0822	0.0952	0.0927	0.0858
大二	0.0937	0.0837	0.0861	0.0857	0.0753	0.0868	0.0708	0.0809	0.0809	0.0873	0.0835	0.0853
大三	0.0895	0.0820	0.0955	0.0874	0.0759	0.0835	0.0686	0.0790	0.0815	0.0870	0.0854	0.0847

表 3 不同年级学生健康素养评价结果

指标	一年级	二年级	三年级	F	P
健康知识	20.67 ± 3.78	20.48 ± 4.29	21.78 ± 4.25	6.450	0.002
躯体健康知识	4.84 ± 1.19	4.83 ± 1.26	4.97 ± 1.356	0.941	0.402
日常饮食知识	5.33 ± 1.22	5.15 ± 1.25	5.40 ± 1.33	2.352	0.096
疾病相关知识	5.36 ± 1.25	5.53 ± 1.52	5.86 ± 1.49	7.218	0.001
心理健康知识	5.14 ± 1.27	4.98 ± 1.27	5.54 ± 1.40	11.256	<0.001
健康行为	21.39 ± 3.81	21.48 ± 3.99	22.51 ± 3.89	5.686	0.004
日常健康行为	5.46 ± 1.25	5.54 ± 1.25	5.79 ± 1.23	4.351	0.013
饮食与运动	4.86 ± 1.26	4.99 ± 1.33	5.29 ± 1.36	6.254	0.002
药品使用	5.97 ± 1.05	5.94 ± 1.08	6.15 ± 1.02	2.532	0.080
人际交往	5.11 ± 1.27	5.01 ± 1.29	5.29 ± 1.25	2.794	0.062
健康技能	19.48 ± 4.59	19.67 ± 4.70	20.71 ± 4.43	4.675	0.010
自我保护	4.90 ± 1.24	5.10 ± 1.27	5.27 ± 1.28	5.244	0.005
饮食与运动技能	4.86 ± 1.29	4.84 ± 1.30	5.15 ± 1.28	3.961	0.019
药品使用技能	4.87 ± 1.27	4.87 ± 1.30	5.21 ± 1.25	5.462	0.004
心理健康维护	4.86 ± 1.30	4.85 ± 1.30	5.07 ± 1.18	2.155	0.117
合计	61.55 ± 10.91	61.63 ± 11.08	65.00 ± 11.12	7.096	0.001

表 4 变量结果赋值表

变量	赋值
健康素养总评分	<60 分 = 0, ≥60 分 = 1
性别	女 = 0; 男 = 1
户籍	城市 = 0; 农村 = 1
是否独生子女	否 = 0; 是 = 1
父亲学历	小学及以下 = 1; 中学 = 2; 专科 = 3; 本科及以上 = 4
母亲学历	小学及以下 = 1; 中学 = 2; 专科 = 3; 本科及以上 = 4
BMI	BMI < 24 = 0; BMI ≥ 24 = 1
经济压力	巨大 = 1; 大 = 2; 一般 = 3; 无 = 4
社会实践	无 = 0; 有 = 1

表 5 民办医学院校学生健康素养影响因素 Logistic 模型回归结果

变量	β	S. E.	Wald χ ²	P	OR	95% CI	
性别(女)							
男	-0.592	0.17	12.074	0.001	0.553	0.396	0.772
户籍(城市)							
农村	-0.155	0.185	0.699	0.403	0.857	0.596	1.231
独生子女(否)							
是	-0.037	0.188	0.038	0.845	0.964	0.667	1.393
父亲学历(小学及以下)							
中学	0.108	0.315	0.116	0.733	1.114	0.6	2.065
专科	0.251	0.369	0.464	0.496	1.286	0.624	2.65
本科及以上	0.341	0.292	1.364	0.243	1.406	0.794	2.492
母亲学历(小学及以下)							
中学	-0.261	0.325	0.644	0.422	0.770	0.407	1.457
专科	-0.034	0.314	0.012	0.914	0.967	0.523	1.788
本科及以上	0.632	0.22	8.252	0.004	1.881	1.222	2.894
BMI(<24)							
≥24	0.051	0.032	2.543	0.111	1.052	0.988	1.119
经济压力(巨大)							
无	0.359	0.356	1.018	0.313	1.432	0.713	2.878
一般	0.372	0.34	1.197	0.274	1.451	0.745	2.826
大	0.371	0.384	0.934	0.334	1.450	0.682	3.08
社会实践(无)							
有	0.359	0.157	5.260	0.022	1.432	1.054	1.946

3 讨论

3.1 医学生健康素养水平总体中等

应用模型所得客观评价结果显示,参与调查的民办医学院校学生健康素养总体评价为 62.60 分,与王大鹏^[8]调查的辽宁省普通高校本科学生的健康素质状况属于中等水平相一致。同时 DMA 结果显示各评价指标间权重的极差为 2.68%,不同年级间最大和最小满意度评价的差异为 3.45,动态物元分析的应用可以解决实际评价中的模糊性,结果区别度较好^[9]。

3.2 不同年级学生健康素养水平存在差异

一、二和三年级学生的总体评价分别为 61.55、61.63 和 65.00 分,且不同年级学生在健康知识、行为和技能方面均存在显著差异。在健康知识方面,对疾病和心理健康知识知晓水平不同;在健康行为方面,日常健康行为和饮食与运动行为存在差异;在健康技能方面,对自我保护、饮食与运动、药品使用技能的掌握程度不相同。说明,经过长期的医学相关知识的学习和临床实践,学生接受的健康素养相关知识更加丰富,健康素养水平有明显提高,特别是对饮食、运动、药品使用技能的掌握提升显著。

3.3 医学生健康素养受健康行为和技能影响较大

本文通过 SEM 筛选医学生健康素养主要影响因素并确定了各个因素间的影响路径,所构建的医学生健康素养评价模型准确性良好(RMSEA < 0.05)。医学生健康素养直接受健康行为和技能的影响,健康知识通过影响健康行为间接影响大学生的健康素养。同时,学生的健康素养与其健康技能水平的关联性(0.51)强于健康知识和行为。相较于社会适应和健康素养提升意愿,学生更关注于身体和心理健康。这可能与学生均为青少年、知识水平普遍较高,以及民办医学院校实施封闭化管理、学生社会经验较少有关^[10]。

3.4 母亲受教育程度和健康相关社会实践经历影响医学生健康素养

回归分析结果显示,低年级、母亲受教育程度低和未参与过健康相关社会实践活动的学生健康素养水平相对较低,这与侯娅婕等^[11]的研究结果相一致。母亲文化程度越高,越能够有效的传播健康知识,影响子女对待健康的态度,引导子女掌握健康技能,实施健康行为^[12-13]。学校应积极组织、开展健康相关的社会实践活动,鼓励学生积极参与,学习和宣传健康素养相关知识,提高自身健康技能水平^[14]。同时,以开设健康教育课程为基础,通过不

同途径采取适宜的健康干预措施,提高学生的健康技能水平,也将为大学生健康素养的提升提供更大支持。

综上所述,本文应用 SEM 和 DMA 相结合构建模型并应用开展了医学生健康素养评价,不仅能够解释各健康素养影响因素间的因果关系,而且能准确定量地表达医学生健康素养水平,且具有较高的准确性和分辨率。但本研究是单中心、小样本的横断面抽样调查,仅评估了单一院校内医学生的健康素养,接下来可在其他院校推广使用,使得医学生健康素养的评价更加完善。

参考文献:

- [1] 陆雯歆,马亚娜,刘俊宾,等. 2018 年苏州市居民健康素养水平及影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(20): 3768-3771.
- [2] 韩金慧,梅建军,胡筱蕾,等. 乌鲁木齐市居民健康素养现状及影响因素[J]. 中国公共卫生, 2020, 36(05): 802-806.
- [3] 冷艳,魏霞,李凤霞,等. 山东省高年级小学生健康素养影响因素分析[J]. 中国健康教育, 2019, 35(08): 680-684.
- [4] 国美娥,辛海霞. 578 名本科护生电子健康素养与健康自我管理能力的相关性分析[J]. 护理学报, 2019, 26(23): 65-68. DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2019.23.065.
- [5] 张伟,蒋诗泉,陈建杰,等. 江苏民办高校学生健康素养状况及相关影响因素[J]. 职业与健康, 2017, 33(01): 110-112. DOI: 10.13329/j.cnki.zyyjk.2017.0031.
- [6] 聂真新. 辽宁省高校学生健康素质的干预研究[A]. 第 3 届中国体育博士高层论坛论文集, 中国体育科学学会, 2010: 9.
- [7] 任霞虹,霍荣瑞,陈英,等. 护理能力在肿瘤科护士工作倦怠与心理资本间的中介效应[J]. 护理学报, 2020, 27(16): 61-64.
- [8] 王大鹏. 辽宁省普通高校不同层次学生健康素质研究[J]. 当代体育科技, 2014, 4(32): 144-145. DOI: 10.16655/j.cnki.2095-2813.2014.32.030.
- [9] 程书波,张永美,程书波,张小伟. 基于 AHP-物元分析法的河南省道路交通安全评价[J]. 消防界, 2020, 6(15): 73-77. DOI: 10.16859/j.cnki.cn12-9204/tu.2020.15.043.
- [10] 邹敏. 国内高校大学生健康素养研究现状[J]. 中国社区医师, 2019, 35(1): 189-191.
- [11] 侯娅婕,韩旭,刘扬,等. 某医学院校学生健康素养现状及影响因素[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(09): 1067-1071. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2019.09.010.
- [12] Piko BF, Fitzpatrick KM. Socioeconomic status, psychosocial health and health behaviors among Hungarian adolescents [J]. Eur J Public Health, 2007, 17(04): 353-360.
- [13] Ching TL, Dreyer BP, Jenkins RR. Introduction: child health disparities and health literacy [J]. Pediatrics, 2009, 24(Suppl 3): 161-162.
- [14] 张泽琛,梁炬峰,裘美娟,等. 河北省某医学高校大学生健康素养现状调查研究[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(06): 712-715.

(责任编辑:高姿)

新乡地区农村居民食管癌认知情况及对饮食的影响

王凯杰¹, 李萌萌¹, 王洁², 樊冰雨³, 李家辉¹, 李梅梅¹, 邹梦瑶¹, 衣志爽¹

(1. 新乡医学院三全学院临床学院, 河南 新乡 453003; 2. 获嘉县人民医院重症监护室, 河南 获嘉 453800; 3. 郑州中心医院消化内科, 河南 郑州 450007)

摘要: **目的** 了解新乡地区农村居民对食管癌相关知识的认知情况及对饮食行为的影响, 为食管癌的早期诊断和防治工作提供参考。**方法** 采用自制问卷, 对食管癌高发区河南省新乡市小冀镇、楼村 2 个乡镇居民进行入户调查, 内容包括食管癌认知情况、饮食习惯。**结果** 参与调查的 2 个乡镇农村居民共 550 人, 有效问卷 497 份, 有效率为 90.4%。其中经常食用腌制、油炸、烫热食物的人数占比分别为 36.02%、32.39%、28.77%。对食管癌知识认知水平高的有 106 人(占 21.33%), 认知水平高与认知水平低的居民在饮食行为及家中有癌症患者方面均有统计学差异($P < 0.05$)。不同文化程度、家中是否有癌症患者、不同职业对食管癌知识的认知差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 新乡地区农村居民食管癌认知的总体水平较低, 对食管癌认知水平高与认知水平低的人群在是否食用腌制食品方面有显著差异。农村居民饮食结构存在不合理性, 食用腌制、油炸、烫热食物为主要饮食不良习惯, 应加大普及相关防治知识的力度。

关键词: 食管癌; 高发区; 认知; 饮食

中图分类号: R15

Cognition of esophageal cancer and influence on diet of rural residents in Xinxiang

WANG Kai-jie¹, LI Meng-meng¹, WANG Jie², FAN Bing-yu³, LI Jia-hui¹, LI Mei-mei¹, ZOU Meng-yao¹, YI Zhi-shuang¹

(1. School of Clinical Medicine, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003; 2. Intensive Care Unit, People's Hospital of Huojia, Huojia, Henan 453800; 3. Department of Digestion, Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou, Henan 450007)

Abstract: **Objective** To understand the cognition of esophageal cancer and dietary preference of rural residents in Xinxiang area to provide a reference for the early diagnosis and prevention of esophageal cancer. **Methods** Household survey including esophageal cancer cognition and diet habits was conducted on residents of Xiao Ji town and Lou village in Xinxiang city, Henan province. **Results** There were 550 (497 valid questionnaires, 90.4%) rural residents surveyed. The proportion of people who regularly eat salted, fried and hot food was 36.02%, 32.39% and 28.77% respectively. There were 106 (21.33%) residents with high cognitive rate of esophageal cancer. There were significant differences for dietary behaviors and cancer rate between residents who knew esophageal cancer and those who did not ($P < 0.05$). There were significant differences in cognition of esophageal cancer among different education level, family cancer patients and different occupations ($P < 0.05$). **Conclusion** The overall level of knowledge of esophageal cancer among rural residents in Xinxiang is relatively low, there is a significant difference in whether to eat salted food between people with high and low cognitive level of esophageal cancer. The dietary structure of rural residents is unreasonable, eating salted, fried and hot food is the main improper eating habit. Effort should be made to popularize relevant knowledge of prevention and treatment.

Key words: esophageal cancer; high incidence area; cognitive; diet

食管癌是世界上第 7 大恶性肿瘤和第 6 大癌症死亡原因^[1]。我国食管癌患者数量居世界首位, 发病率在癌症中排第 3, 死亡率排第 4, 5 年生存率极低^[2]。早发现、早诊断以及早治疗是降低食管癌患者死亡率, 改善食管癌生存质量的重要手段, 尽早对食管癌前病变患者以及早期食管癌患者进行有效干

预, 能够积极阻断癌前病变, 实现降低食管癌发病率以及死亡率的目的^[3]。食管癌的发生与居民对疾病的认知水平和饮食偏好有很大的关系。本研究通过对新乡农村居民食管癌认知情况和饮食偏好进行调查, 旨在为该病的早期诊断和防治工作提供参考依据。

收稿日期: 2020-09-23

基金项目: 新乡市社科联重点调研课题-创新驱动发展战略背景下大学生创新创业教育体系构建研究(2020-334)。

作者简介: 王凯杰, 男, 本科在读, 研究方向: 临床医学, E-mail: 542191732@qq.com。

通讯作者: 衣志爽, 女, 硕士, 讲师, 研究方向: 临床医学教育, E-mail: 595483567@qq.com。

1 资料与方法

1.1 调查对象

2019年8月14日至8月18日,采取整群抽样法,在新乡小冀镇、楼村选取20岁以上无精神疾病的农村居民进行入户问卷调查,共调查550份,回收后有效问卷为497份,占90.4%。纳入标准:意识清醒;居住两年及以上,具有一定的阅读能力、认知能力;对本调查知情,自愿参与本调查。排除标准:排除精神疾病者;排除24小时内服用精神类药物者。

1.2 调查方法和内容

由经过统一培训的调查员向调查对象发放自制调查问卷,每户家庭只调查1人。内容主要包括一般人口学资料、对食管癌的认知和饮食偏好3部分,其中对食管癌认知情况包括食管癌症状、诱因、治疗措施等10道题目,答对6道即判定为对食管癌发病情况知晓,调查前本表经流行病学专家测评,Cronbach's系数为0.82,内容效度系数为0.87,有较好的信度和效度;饮食偏好包含是否经常腌制食品、辛辣食品等。

1.3 统计方法

调查问卷回收后由经过专业培训的调查小组成员整理,将数据录入Excel 2010数据库,经数据整理后导入SPSS 22.0进行统计分析,计数资料(知晓率)以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

本次调查中,男性占63.78%,女性占36.22%。20~岁占38.83%,40~岁占36.82%,60~岁占22.54%,>80岁占1.81%。务农居民占53.92%,非务农居民占46.08%。居民的文化程度普遍较低,文化程度为小学及以下、初中水平的分别占33.20%和46.48%。详见表1。

2.2 食管癌知识正确情况

本次调查中共有106人(21.33%)对食管癌情况知晓。知晓率最高的为“不良生活习惯、饮食结构可诱发食管癌”,正确率为49.10%,知晓率最低的为“食管癌症状”,正确率为17.71%,详见表2。

2.3 食管癌相关因素及认知情况

“食管癌症状、食管癌的常见诱因、食管癌治疗措施、食管癌早诊断早治疗可根治不良生活习惯、饮食结构可诱发食管癌、食管癌的预防措施、做好筛查工作可早诊断食管癌”与居民的文化程度存在显著性关系($P < 0.05$);“食管癌症状、食管癌的常见诱

因、食管癌早诊断早治疗可根治、不良生活习惯、饮食结构可诱发食管癌、具有家族史的人群是食管癌的高发人群、食管癌的预防措施、做好筛查工作可早诊断食管癌”与家中有癌症患者人群存在显著性关系($P < 0.05$);“新乡地区食管癌发病情况、食管癌症状”与居民职业存在显著性关系($P < 0.05$), (详见表3、4、5)。不同年龄段、不同性别的居民对食管癌相关知识的认知差异无统计学意义($P > 0.05$) (详见表6、7)。

表1 一般人口学特征 ($n = 497$)

特征因素	人数	比率(%)
性别		
男	317	63.78
女	180	36.22
年龄		
20~岁	193	38.83
40~岁	183	36.82
60~岁	112	22.54
≥80岁	9	1.81
文化程度		
小学及以下	165	33.20
初中	231	46.48
高中或中专	62	12.47
大专及以上	39	7.85
职业		
务农	268	53.92
非务农	229	46.08

表2 被调查农村居民的认知正确率 ($n = 497$)

题目	正确人数	知晓率(%)
我国食管癌高发地区	96	19.32
新乡地区食管癌发病情况	98	19.72
食管癌症状	88	17.71
食管癌的常见诱因	126	25.35
食管癌治疗措施	106	21.33
食管癌早诊断早治疗可根治	196	39.44
不良生活习惯、饮食结构可诱发食管癌	244	49.10
具有家族史的人群是食管癌的高发人群	109	21.93
食管癌的预防措施	91	18.31
做好筛查工作可早诊断食管癌	213	42.86

2.4 食管癌认知情况对饮食行为的影响 受调查的497人中经常食用腌制食品179人(36.02%),经常食用油炸食品161人(32.39%),经常食用烫热食品143人(28.77%)。对食管癌认知水平高的居民与认知水平低的居民在食用腌制食品方面有统计学差异($P < 0.05$) (详见表8)。

表 3 不同文化程度居民对食管癌的认知情况 人数 (%)

食管癌相关知识	小学及以下	初中	高中或中专	大专及以上学历	χ^2	P 值
我国食管癌高发地区	33(20.00)	39(16.88)	16(25.81)	8(20.51)	2.955	0.399
新乡地区食管癌发病情况	35(21.21)	37(16.02)	19(30.65)	7(17.95)	6.985	0.072
食管癌症状	23(13.94)	24(10.39)	30(48.39)	11(28.21)	53.097	<0.01
食管癌的常见诱因	40(24.24)	43(18.61)	38(61.29)	10(25.64)	34.393	<0.01
食管癌治疗措施	19(11.52)	38(16.45)	27(43.55)	22(56.41)	59.595	<0.01
食管癌早诊断早治疗可根治	68(41.21)	54(23.38)	42(67.74)	32(82.05)	75.614	<0.01
不良生活习惯、饮食结构可诱发食管癌	71(36.79)	111(48.05)	36(58.06)	26(66.67)	58.726	<0.01
具有家族史的人群是食管癌的高发人群	34(20.61)	52(22.51)	15(24.19)	8(20.51)	0.446	0.931
食管癌的预防措施	31(16.06)	24(10.39)	26(41.94)	10(25.64)	34.251	<0.01
做好筛查工作可早诊断食管癌	72(43.64)	86(37.23)	45(72.58)	10(25.64)	30.115	<0.01

表 4 家中是否有癌症患者居民对食管癌的认知情况 人数 (%)

食管癌相关知识	家中有癌症患者	家中无癌症患者	χ^2	P 值
我国食管癌高发地区	12(20.34)	84(19.18)	0.045	0.474
新乡地区食管癌发病情况	17(28.81)	81(18.49)	3.498	0.061
食管癌症状	37(62.71)	51(11.64)	93.063	<0.01
食管癌的常见诱因	33(55.93)	93(21.23)	33.081	<0.01
食管癌治疗措施	15(25.42)	91(20.77)	0.669	0.413
食管癌早诊断早治疗可根治	40(67.80)	156(35.62)	22.544	<0.01
不良生活习惯、饮食结构可诱发食管癌	43(72.88)	201(45.89)	15.157	<0.01
具有家族史的人群是食管癌的高发人群	54(91.53)	55(12.56)	189.378	<0.01
食管癌的预防措施	47(79.67)	44(10.05)	168.471	<0.01
做好筛查工作可早诊断食管癌	38(64.41)	175(39.95)	12.695	<0.01

表 5 不同职业居民对食管癌的认知情况 人数 (%)

食管癌相关知识	务农	非务农	χ^2	P 值
我国食管癌高发地区	44(16.42)	52(22.71)	3.134	0.077
新乡地区食管癌发病情况	42(15.67)	56(24.45)	6.017	0.014
食管癌症状	39(14.55)	49(21.39)	3.971	0.046
食管癌的常见诱因	59(22.01)	67(29.26)	3.423	0.064
食管癌治疗措施	49(18.28)	57(24.89)	3.213	0.073
食管癌早诊断早治疗可根治	99(36.94)	97(42.36)	2.561	0.110
不良生活习惯、饮食结构可诱发食管癌	128(47.76)	116(50.66)	0.414	0.520
具有家族史的人群是食管癌的高发人群	61(22.76)	48(20.96)	0.234	0.629
食管癌的预防措施	52(19.40)	39(17.03)	0.465	0.495
做好筛查工作可早诊断食管癌	115(42.91)	98(42.79)	0.001	0.979

表 6 不同年龄对食管癌的认知情况 人数 (%)

食管癌相关知识	20~岁	40~岁	60~岁	≥80岁	χ^2	P 值
我国食管癌高发地区	39(20.21)	30(16.39)	23(20.54)	4(44.44)	4.855	0.183
新乡地区食管癌发病情况	30(15.54)	37(20.22)	29(25.90)	2(22.22)	2.238	0.524
食管癌症状	31(16.06)	35(19.13)	21(18.75)	1(11.11)	0.963	0.810
食管癌的常见诱因	41(21.24)	47(25.68)	33(29.46)	5(55.56)	7.071	0.070
食管癌治疗措施	35(18.13)	42(22.95)	27(24.11)	2(22.22)	1.980	0.577
食管癌早诊断早治疗可根治	76(39.37)	62(33.88)	55(49.11)	3(33.33)	6.892	0.075
不良生活习惯、饮食结构可诱发食管癌	103(53.37)	86(46.99)	53(47.32)	2(22.22)	4.475	0.215
具有家族史的人群是食管癌的高发人群	42(21.76)	34(18.58)	30(26.79)	3(33.33)	1.980	0.577
食管癌的预防措施	43(22.28)	25(13.66)	20(17.86)	3(33.33)	5.954	0.114
做好筛查工作可早诊断食管癌	87(45.08)	57(31.15)	64(57.14)	5(55.56)	3.618	0.306

表7 不同性别对食管癌的认知情况 人数(%)

食管癌相关知识	男	女	χ^2	P 值
我国食管癌高发地区	64(20.19)	32(17.78)	0.428	0.513
新乡地区食管癌发病情况	60(18.93)	38(21.11)	0.346	0.556
食管癌症状	53(16.72)	35(19.44)	0.585	0.444
食管癌的常见诱因	74(23.34)	52(28.89)	1.865	0.172
食管癌治疗措施	66(20.82)	40(22.22)	0.134	0.714
食管癌早诊断早治疗可根治	123(38.80)	73(40.56)	0.148	0.701
不良生活习惯、饮食结构可诱发食管癌	163(51.42)	81(45.00)	1.893	0.169
具有家族史的人群是食管癌的高发人群	63(19.87)	46(25.56)	2.165	0.141
食管癌的预防措施	57(17.98)	34(18.89)	0.063	0.801
做好筛查工作可早诊断食管癌	127(40.06)	86(47.78)	2.790	0.095

表8 食管癌认知正确情况及认知情况对饮食习惯的影响 人数(%)

项目	知晓食管癌	不知晓食管癌	比率(%)	χ^2	P 值
经常食用霉变食品				3.050	0.081
是	0	11	11(2.21)		
否	106	380	486(97.79)		
经常食用葱姜蒜				1.615	0.204
是	42	182	224(45.07)		
否	64	209	273(54.93)		
经常食用肉蛋奶类食品				2.007	0.157
是	49	151	200(40.24)		
否	57	240	297(59.76)		
经常食用新鲜水果				0.444	0.505
是	72	252	324(65.19)		
否	34	139	173(34.81)		
经常食用腌制食品				6.095	0.014
是	49	130	179(36.02)		
否	57(53.8)	261(66.8)	318(63.98)		
经常食用烫热食品				1.769	0.183
是	25	118	143(28.77)		
否	81	273	354(71.23)		
经常食用油炸食品				0.006	0.937
是	34	127	161(32.39)		
否	72	264	336(67.61)		
经常食用腐烂蔬菜				0.544	0.461
是	0	2	2(0.40)		
否	106	389	495(99.60)		
进食快				3.213	0.073
是	57	172	229(46.08)		
否	49	219	268(53.92)		
经常生闷气				2.509	0.113
是	29	79	108(21.73)		
否	77	312	389(78.27)		
家中是否有癌症患者				178.081	<0.01
是	52	7	59(11.87)		
否	54	384	438(88.13)		

3 讨论

本研究结果显示,目前新乡地区农村居民对食

管癌认知水平较低。当地居民对食管癌的发病情况与预防了解程度不高。癌症的产生是一个渐进的过程,早发现、早诊断、早治疗对于食管癌的预防非常

重要,而前期的一些症状往往会被忽视掉。而在这个过程中,患者自身的预防以及疾病筛查意识就显得十分必要^[4]。本次调查中发现对食管癌知识认知水平高和认知水平低的居民在食用腌制食品方面存在统计学差异,这提示对食管癌认知水平高可能是一种保护因素。在家中有癌症患者居民的调查中发现其知晓率明显高于家中无癌症患者居民,这可能是由于接触过案例,了解过相关方面的问题。目前人们生活水平的逐步提升,也在很大程度上改变了人们的生活方式及生活环境,人们也越来越注重健康问题。在“食管癌高发区,新乡地区对食管癌发病情况、症状、预防措施”这四项问题了解的人数较少,但了解“早诊断早治疗可根治、做好筛查工作可早诊断食管癌”人数较多,可见居民知道通过一些方式是可以预防和治疗癌症的,但并不了解具体措施,这可能与当地居民较多,防治宣传工作存在薄弱环节等有关。因此,新乡市需进一步加大食管癌防治的宣传教育工作,肿瘤高发地区的防治工作实践已经证明,通过健康教育、危险因素干预以及有效的早诊早治等综合措施,可以有效地降低恶性肿瘤的发病率和死亡率、提高生存率^[5]。可通过开展讲座等方式,在健康饮食,癌症知识等方面进行健康宣传,并可在此基础上进行食管癌高危人群的筛查,以便及早诊断和治疗。

本研究结果显示,目前新乡地区农村居民饮食结构方面存在不合理性,食用腌制食物(36.02%)、油炸食物(32.39%)、烫热食物(28.77%)是新乡地区农村居民显著的不良饮食偏好。我国食管癌发病率以及患者死亡率如此之高,这与我国传统的饮食文化以及居民生活习惯有着密切联系^[6]。饮食过烫、饮食过咸、喜食辛辣刺激食物等不良饮食习惯均可能增加食管癌发病风险^[7]。腌制食品及油炸食品是食管癌及癌前病变发生的独立危险因素,且随着膳食量的增加,发病风险逐渐增加^[8]。居民经常食用腌制食物,在腌菜过程中,易于亚硝酸盐, N-亚硝基化合物及霉菌毒素等致癌物质的生成^[9-10],有研究表明高腌制食品摄入是食管鳞癌发病的危险因素^[11]。腌制食物会使体内亚硝酸盐的含量增加多倍,使食管癌的发病风险提高。油炸食品与食管癌的发生也有很大关系,其中可能含有反式脂肪酸、丙烯醛、多环芳烃等成分,增加癌症的发病几率。同时,喜食烫食易过度刺激食道,尤其是易损伤或烫伤食道黏膜而造成持续性的炎症、甚至溃疡病变^[12],不良饮食习惯的人群更易因此食道黏膜损伤病变而促进食管癌变进程^[13]。食用豆类和鸡蛋是保护因素,可能与豆类及鸡蛋的蛋白质含量较高,可以提高

机体的免疫能力,对食管癌的预防有一定作用^[14],农村居民可通过此类方法来补充日常所需的蛋白质等营养。

综上所述,新乡市农村居民对食管癌知识认知的水平总体较低,居民知道癌症可以预防和治疗,但并不了解具体措施和相关知识。对食管癌知识认知水平高的比认知水平低的居民的相比更注重饮食健康。调查也显示居民的饮食结构存在不合理性,居民食用腌制、油炸、烫热食物者较多,应当避免和减少使用此类食物,养成良好的饮食习惯。新乡市应加大食管癌防治宣传力度,强调饮食健康的重要性,提高广大居民的防癌意识,同时推进食管癌的筛查,从而做好食管癌的防治工作。

参考文献:

- [1] Bray Freddie, Ferlay Jacques, and Soerjomataram Isabelle, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 陈万青, 孙可欣, 郑荣, 等. 2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(01): 1-14.
- [3] 张雪, 李珊, 刘蕊. 南阳地区食管癌诱发危险因素及防治知识认知调查[J]. 社区医学杂志, 2018, 16(1): 31-32, 35.
- [4] Tian D, Mo SJ, Han LK, et al. Investigation of Dietary Factors and Esophageal Cancer Knowledge: Comparison of Rural Residents in High - and Low-incidence Areas[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4914-17.
- [5] 陈万青. 从肿瘤登记数据看中国恶性肿瘤的发病特点和趋势[J]. 中华健康管理学杂志, 2016, 10(4): 249-252.
- [6] 梅继柱. 社区居民对食管癌防治知识的认知情况调查[J]. 当代医学, 2019, 25(12): 71-73.
- [7] 孙中明, 何源, 潘恩春, 等. 2010年淮南市食管癌发病、死亡情况和生存率分析[J]. 现代预防医学, 2017, 44(10): 1883-1886.
- [8] 骆善彩, 潘恩春, 周金意, 等. 淮南市沿淮居民食管癌及癌前病变影响因素的多元有序 logistic 回归分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(08): 573-576.
- [9] 闫二帅, 赵宝生, 刘尚国, 等. 遗传因素在豫北地区食管癌中的作用分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(21): 3418-3421.
- [10] Jessie A, Elliott, Sean, Casey, Conor F, et al. Risk factors for loss of bone mineral density after curative esophagectomy[J]. Archives of osteoporosis, 2019, 14(1): 6-10.
- [11] 李贺, 曾红梅, 邹小农, 等. 基于三个非食管癌高发地区的食管鳞癌相关危险因素的探究[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(10): 726-730.
- [12] Huang Fang-Liang, Yu Sheng-Jie. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. 2018, 41(3): 210-215.
- [13] 耿惠, 王玉强, 韩素雅, 等. 邢台山区食管癌的发病因素及其对策分析[J]. 实用预防医学, 2020, 27(01): 9-12.
- [14] 耿惠, 张永红, 王玉强, 等. 邢台山区食管癌饮食影响因素 366 例病例对照研究[J]. 预防医学情报杂志, 2017, 33(07): 635-639.

茯苓甘草汤治疗功能性消化不良的网络药理学研究

刘冰冰, 王 宁, 楚雨汝, 刘 艳, 钱慧琴
(新乡医学院三全学院药学院, 河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 采用网络药理学方法探讨茯苓甘草汤治疗功能性消化不良 (Functional Dyspepsia, FD) 的作用机制。**方法** 采用 TCMSp、PharmMapper 和 Swiss TargetPrediction 数据库挖掘并筛选茯苓甘草汤化学成分及其对应作用靶点, 通过 GeneCards 数据库收集 FD 的疾病靶点, 运用 String 数据库收集蛋白-蛋白相互作用 (Protein-protein Interaction, PPI)。使用 Cytoscape 软件构建“化学成分-靶点”和 PPI 网络。使用 DAVID 数据库对茯苓甘草汤治疗 FD 的核心靶点进行 GO 生物过程和 KEGG 通路富集分析。最后采用 Autodock vina 进行分子对接。**结果** 槲皮素和山奈酚是茯苓甘草汤治疗 FD 的潜在的核心活性成分, AKT1、SRC、EGFR、HRAS、PIK3R1 等 16 个靶点可能是治疗 FD 的重要靶点。此外, GO 富集分析得到 36 个生物过程, 主要涉及 ERBB2 信号通路、磷脂酰肌醇介导的信号转导、表皮生长因子受体信号通路等。KEGG 通路富集分析得到 60 条信号通路, 主要涉及雌激素信号通路、催乳素信号通路、癌症通路等。分子对接结果显示槲皮素和山奈酚均与核心靶点具有较好的结合活性。**结论** 采用网络药理学的方法较为全面的筛选出茯苓甘草汤治疗 FD 的成分、靶点和通路, 为深入探讨茯苓甘草汤治疗 FD 的作用机制提供理论依据。

关键词: 茯苓甘草汤; 功能性消化不良; 网络药理学; 作用机制

中图分类号: R285.5

Network Pharmacology of Fuling Gancao Decoction in Functional Dyspepsia

LIU Bing-bing, WANG Ning, CHU Yu-ru, LIU Yan, QIAN Hui-qin

(School of Pharmacology, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003)

Abstract: **Objective** To investigate the mechanism of Fuling Gancao Decoction (FGD) in the treatment of functional dyspepsia (FD) by network pharmacology. **Methods** TCMSp, PharmMapper and Swiss TargetPrediction databases were mined for the components of FGD and its corresponding targets. Disease targets of FD were collected by Genecards database; protein-protein interactions (PPIs) were collected by String database. The component-target and PPI network were established. DAVID database was used to perform gene ontology (GO) analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis on the major targets. Autodock Vina was used for molecular docking. **Results** Quercetin and kaempferol were the potential core compounds of FGD in treating FD; 16 targets (AKT1, SRC, EGFR, HRAS and PIK3R1, etc.) might be important targets for the treatment of FD. GO enrichment screened 36 entries, including ErbB2 signaling pathway, phosphatidylinositol-mediated signaling, epidermal growth factor receptor signaling pathway and so on. A total of 60 signaling pathways were obtained by KEGG enrichment analysis including estrogen signaling pathway, prolactin signaling pathway, cancer pathway, etc. The results of molecular docking showed that both quercetin and kaempferol had good binding activity with the core targets. **Conclusion** The components, targets and signal pathways of FGD in treating FD are comprehensively screened by network pharmacology, which provides theoretical basis for the further study of the mechanism of FGD in the treatment of FD.

Key words: Fuling Gancao decoction; functional dyspepsia; network pharmacology; mechanism

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是一种常见的消化系统疾病, 影响着全球约 15% 的成年人^[1]。其症状是患者胃部并无明显器质性病变, 但是餐后饱腹、早期饱腹、上腹部疼痛或灼烧等, 而且胃肠动力明显不足, 进食减少^[2]。FD 的发病原因和机制复杂不明, 且病情反复发作、缠绵难愈, 严重降

低患者的生活质量。茯苓甘草汤始载于《伤寒论》, 包括茯苓、甘草、桂枝、生姜四味药物, 具有温胃化饮的功效, 主治心下悸、胃中痞满、胃中有振水声等^[3]。有研究证实茯苓甘草汤能显著促进 FD 模型大鼠胃中液体排空, 其作用可能与提高胃底乙酰胆碱酯酶和调节 AQP4、Leptin、eNOS、ZO-2、YAP、

收稿日期: 2020-10-05

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目 (20B350007); 新乡医学院三全学院骨干教师项目 (SQ2020GGJS05)

作者简介: 刘冰冰, 女, 在读本科, 研究方向: 药剂, E-mail: 2016590997@qq.com。

通讯作者: 钱慧琴, 女, 硕士, 讲师, 研究方向: 天然药物活性成分研究, E-mail: qianhuiqina@163.com。

CGRP 蛋白表达^[4-5]。茯苓甘草汤在临床上虽取得良好的治疗效果,但由于复方的多组分以及每个组分的化学成分的复杂性,治疗疾病时产生复杂的协同效应作用,致使该方治疗 FD 的药效物质基础和作用机制尚不明确,因此,在遵循中医临床的基础上,本项目采用网络药理学的方法初步揭示茯苓甘草汤治疗 FD 的药效物质基础和作用机制,为促进该方药的开发和质量控制标准的优化提供研究支持。

1 材料与方法

1.1 化学成分的收集和筛选

使用 TCMSp 数据库检索茯苓甘草汤中每味中药的有效成分,并根据口服生物利用度(oral bio-availability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug likeness, DL) ≥ 0.18 进行筛选,筛选得到茯苓甘草汤活性成分。

1.2 茯苓甘草汤的有效活性成分潜在靶点预测

使用 Pubchem 数据库中查找活性成分的分子结构数据(*. sdf)和 SMILES 格式,分别导入到 PharmMapper 和 Swiss TargetPrediction 数据库中,基于反向药效团匹配法和化学相似性预测活性成分对应靶点。为了预测靶点的可靠性,使用 PharmMapper 预测的靶点时,选取 Z-score 值前 20 靶点;使用 Swiss TargetPrediction 靶点时,只筛选 Probability ≥ 0.5 的靶点,合并去重,即为茯苓甘草汤的活性成分作用靶点。

1.3 茯苓甘草汤治疗功能性消化不良靶点的预测

以“Functional dyspepsia”为关键词,采用 GeneCards 数据库收集功 FD 相关靶点。将茯苓甘草汤活性成分靶点与 FD 相关靶点进行基因映射,二者共同作用靶点即为茯苓甘草汤治疗 FD 靶点。

1.4 网络构建

采用 Cytoscape 可视化软件构建以下网络:1)茯苓甘草汤化合物及其治疗 FD 靶点网络;2)茯苓甘草汤治疗 FD 靶点的蛋白-蛋白互作网络。用网络拓扑参数度值来评价网络中节点的重要性。度值是指一个节点与其他节点直接相连的个数,度值越高,说明与其他点连接的个数越多,说明该节点在网络中越处于比较核心的位置。据文献报道,若是一个点的度值是平均度值的 2 倍,该点可被认为是 hub 节点。

1.5 生物功能与通路富集分析

将茯苓甘草汤治疗 FD 的靶点导入 DAVID 数据库中,阈值 $P < 0.05$,对茯苓甘草汤治疗 FD 靶点进行 GO 生物学过程和 KEGG 通路分析。

1.6 分子对接验证

从 Pubchem 数据库中获取核心活性成分的 3D 结构,从 PDB 数据库中获取靶点的蛋白晶体结构,

采用 Pymol 软件对靶蛋白进行加氢、去水分子和配体等操作。最后以活性成分为配体,靶蛋白为受体,利用 Autodock vina 进行分子对接,以结合能评价配体与受体的对接活性。

2 结果

2.1 茯苓甘草汤活性成分-靶点结果分析

采用 TCMSp 数据库收集茯苓甘草汤(茯苓、桂枝、甘草、生姜)中每个药味的化学成分,其中,茯苓有 34 个,桂枝 220 个,甘草 280 个,生姜 265 个,去除重复项,共得到 704 个化合物。经过 ADME 参数筛选,共得到 118 个候选化合物,包括茯苓 15 个,甘草 93 个,桂枝 7 个,生姜 5 个,重复项 2 个(见表 1)。

表 1 茯苓甘草汤的潜在候选化合物

编号	化合物名称	OB (%)	DL	中药
C1	过氧麦角甾醇	44.39	0.82	桂枝
C2	二氢辣椒素	47.07	0.19	生姜
C3	6-甲基姜二醇双乙酸	48.73	0.32	生姜
C4	去氢粗毛甘草素 C	53.82	0.37	甘草
C5	Xambioona	54.85	0.87	甘草
C6	Phaseol	78.77	0.58	甘草
C7	香膜质素	49.95	0.3	甘草
C8	18 α -羟基甘草次酸	41.16	0.71	甘草
C9	Licoagroisoflavone	57.28	0.49	甘草
C10	甘草黄酮醇 A	41.28	0.6	甘草
C11	Glyasperins M	72.67	0.59	甘草
C12	Licoagrocarpin	58.81	0.58	甘草
C13	甘草宁 H	50.1	0.78	甘草
C14	甘草宁 G	60.44	0.39	甘草
C15	反-9-甘碳烯酸	30.7	0.2	甘草
C16	8-prenylated eriodictyol	53.79	0.4	甘草
C17	7-乙酰氧基-2-甲基异黄酮	38.92	0.26	甘草
C18	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-arylcoumarin	83.71	0.27	甘草
C19	6-prenylated eriodictyol	39.22	0.41	甘草
C20	Kanzonol F	32.47	0.89	甘草
C21	icos-5-enoic acid	30.7	0.2	甘草
C22	Inflacoumarin A	39.71	0.33	甘草
C23	4'-甲氧基光甘草定	36.21	0.52	甘草
C24	3',-甲氧基光甘草定	46.16	0.57	甘草
C25	3'-羟基-4'-O-甲基光甘草定	43.71	0.57	甘草
C26	槲皮素-3,3'-二甲醚	46.45	0.33	甘草
C27	1-甲氧基菜豆素	69.98	0.64	甘草
C28	Isoformononetin	38.37	0.21	甘草
C29	异补骨脂二氢黄酮	45.17	0.42	甘草

编号	化合物名称	OB (%)	DL	中药	编号	化合物名称	OB (%)	DL	中药
C30	异甘草酚	44.7	0.84	甘草	C77	euchrenone	30.29	0.57	甘草
C31	异补骨脂黄酮	36.57	0.32	甘草	C78	(2S)-2-[4-羟基-3-(3-甲基丁-2-烯基)苯基]-8,8-二甲基-2,3-二氢吡喃并[2,3-f]苯并吡喃-4-酮	31.79	0.72	甘草
C32	甘草素	71.12	0.18	甘草	C79	二氢榭皮素	57.84	0.27	桂枝
C33	乌拉尔宁	34.88	0.41	甘草	C80	柚皮素	59.29	0.21	甘草
C34	美迪紫檀素-3-O-葡萄糖苷	40.99	0.95	甘草	C81	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	0.2	甘草
C35	黄甘草苷	37.25	0.79	甘草	C82	黄羽扇豆魏特酮	51.64	0.37	甘草
C36	Eurycarpin A	43.28	0.37	甘草	C83	乔松素	64.72	0.18	甘草
C37	1,3-dihydroxy-8,9-dimethoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	62.9	0.53	甘草	C84	美迪紫檀素	49.22	0.34	甘草
C38	1,3-dihydroxy-9-methoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	48.14	0.43	甘草	C85	甘草酚	90.78	0.67	甘草
C39	光果甘草酮	52.51	0.5	甘草	C86	戊酸双氟可龙	32.76	0.18	甘草
C40	光甘草素	46.27	0.44	甘草	C87	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	生姜
C41	光甘草宁	52.9	0.31	甘草	C88	花旗松素	60.51	0.27	桂枝
C42	光甘草定	53.25	0.47	甘草	C89	高丽槐素	75.18	0.54	甘草
C43	光甘草轮	61.07	0.35	甘草	C90	驴食草酚	74.66	0.21	甘草
C44	glyuranolide	34.32	0.55	甘草	C91	甘草查尔酮 A	40.79	0.29	甘草
C45	甘草吡喃香豆素	80.36	0.65	甘草	C92	儿茶素	54.83	0.24	桂枝
C46	甘草苷	65.69	0.74	甘草	C93	豆甾醇	43.83	0.76	生姜
C47	(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	46.27	0.31	甘草	C94	山奈酚	41.88	0.24	甘草
C48	shimpteroicarpin	80.3	0.73	甘草	C95	毛蕊异黄酮	47.75	0.24	甘草
C49	甘草异黄酮酮	52.47	0.54	甘草	C96	芒柄花素	69.67	0.21	甘草
C50	甘草异黄酮 B	38.93	0.55	甘草	C97	谷甾醇	36.91	0.75	甘草, 桂枝
C51	甘草异黄酮 A	41.61	0.42	甘草	C98	β -谷甾醇	36.91	0.75	桂枝, 生姜
C52	甘草香豆醇	33.21	0.36	甘草	C99	异鼠李素	49.6	0.31	甘草
C53	格里西轮	52.61	0.47	甘草	C100	脱氢齿孔酸	44.17	0.83	茯苓
C54	甘草宁 O	44.15	0.41	甘草	C101	常春藤皂苷元	36.91	0.75	茯苓
C55	5,7-二羟基-3-(4-甲氧基苯基)-8-(3-甲基-2-烯基)色酮	30.49	0.41	甘草	C102	茯苓酸 C	38.15	0.75	茯苓
C56	甘草宁 L	66.37	0.41	甘草	C103	茯苓酸 B	30.52	0.75	茯苓
C57	甘草苷 E	32.89	0.27	甘草	C104	茯苓酸 A	30.61	0.76	茯苓
C58	甘草宁 B	48.79	0.45	甘草	C105	茯苓酸	33.63	0.81	茯苓
C59	甘草宁 A	51.08	0.4	甘草	C106	齿孔酸	38.7	0.81	茯苓
C60	甘草利酮	63.58	0.47	甘草	C107	多孔羧酸 C	38.26	0.82	茯苓
C61	Licoarylecoumarin	59.62	0.43	甘草	C108	5A,8A-表二氧-(22E,24R)-麦角甾-6,22-二烯-3 β -醇	40.36	0.81	茯苓
C62	甘草查尔酮 G	49.25	0.32	甘草	C109	ergosta-7,22E-dien-3beta-ol	43.51	0.72	茯苓
C63	甘草查尔酮 B	76.76	0.19	甘草	C110	去氢土莫酸	31.07	0.82	茯苓
C64	Kanzonol U	58.44	0.38	甘草	C111	啤酒甾醇	37.96	0.77	茯苓
C65	Glypallichalcone	61.6	0.19	甘草	C112	去氢茯苓酸	35.11	0.81	茯苓
C66	菜豆异黄酮	32.01	0.45	甘草	C113	3-羟基羊毛甾-8,24-二烯-21-酸	38.71	0.8	茯苓
C67	鱗叶甘草素 B	64.46	0.34	甘草	C114	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid	30.93	0.81	茯苓
C68	鱗叶甘草素 A	44.72	0.35	甘草	C115	熊竹素	50.83	0.29	甘草
C69	半甘草异黄酮 B	48.78	0.55	甘草	C116	白桦脂酸	55.38	0.78	甘草
C70	(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one	60.25	0.63	甘草	C117	榭皮素	46.43	0.28	甘草
C71	kanzonols W	50.48	0.52	甘草	C118	(+)-表儿茶素	48.96	0.24	桂枝
C72	Kanzonol B	39.62	0.35	甘草					
C73	异榭皮酚	31.94	0.42	甘草					
C74	粗毛甘草素 C	45.56	0.4	甘草					
C75	粗毛甘草素 F	75.84	0.54	甘草					
C76	粗毛甘草素 B	65.22	0.44	甘草					

采用 PharmMapper 和 Swiss TargetPrediction 数据库预测活性成分靶点,去重后,共得到 356 个化合物靶点。采用 GeneCards 数据库预测 FD 靶点共 1444 个。将化合物靶点与疾病靶点进行匹配,得到 123 个共同靶点,即为茯苓甘草汤治疗 FD 靶点(见图 1)。

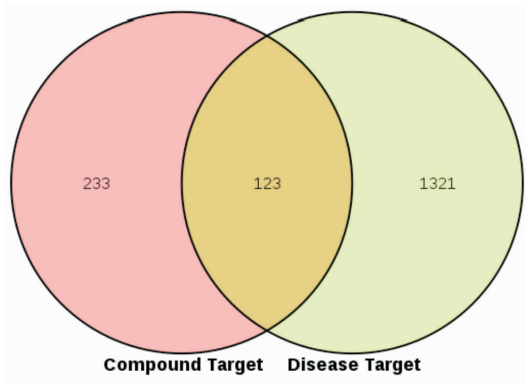


图 1 茯苓甘草汤治疗 FD 的潜在靶点的维恩图

运用 Cytoscape (3.6.0) 软件构建茯苓甘草汤化学成分及其对应的治疗 FD 靶点网络,如图 2 所示,该网络中包含 240 个节点,1043 条边。图中节点代表茯苓甘草汤中化学成分或是其治疗 FD 相关的靶点,边表示化学成分和靶点具有关系。利用 Cytoscape 中的 NetworkAnalyzer 分析节点的度值,根据节点的度值判断节点的重要性。茯苓甘草汤中化合物度值的平均值为 8.9,茯苓甘草汤治疗 FD 靶点的平均度值为 8.5,这说明平均一个靶点可以对应 8.9 个化学成分,平均一个化学成分对应 8.5 个靶点,推测茯苓甘草汤是通过多化学成分、多靶点协同治疗 FD。其中,槲皮素 (C117,度值 36) 和山奈酚 (C94,度值 20) 的度值是化合物平均度值的 2 倍,说明槲皮素和山奈酚可能是茯苓甘草汤治疗 FD 重要化学成分。

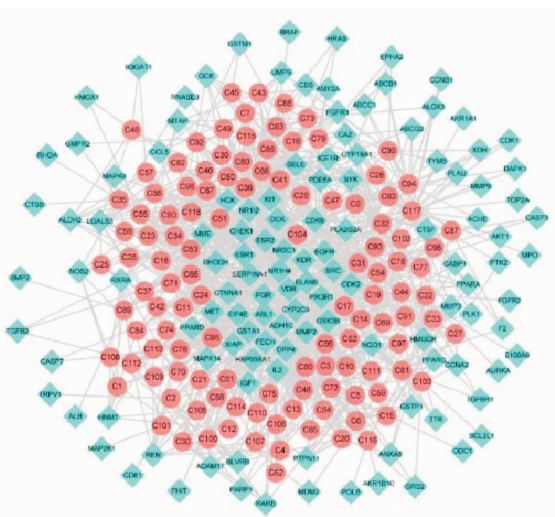


图 2 茯苓甘草汤中化学成分及其对应 FD 的相关靶点网络
注:红色圆形代表茯苓甘草汤中化学成分,浅蓝色菱形代表与其对应的治疗 FD 的靶点

2.2 茯苓甘草汤治疗 FD 靶点的 PPI 网络

将茯苓甘草汤治疗 FD 靶点输入 String 数据库中,物种设置为“人”,置信度设为“high confidence (0.7)”,其他条件保持默认值,获得蛋白-蛋白相互

作用关系导入到 Cytoscape 软件中绘制 PPI 网络。如图 3 所示,该网络中存在 112 节点,493 条边。经网络拓扑分析,16 个靶点 (AKT1、SRC、EGFR、HRAS、PIK3R1、HSP90AA1、MAPK8、IGF1、GRB2、CASP3、RHOA、MAPK14、PTPN11、ESR1、ALB、MMP9) 的度值是平均度值 (8.8) 的 2 倍,可以作为茯苓甘草汤治疗 FD 的核心靶点。

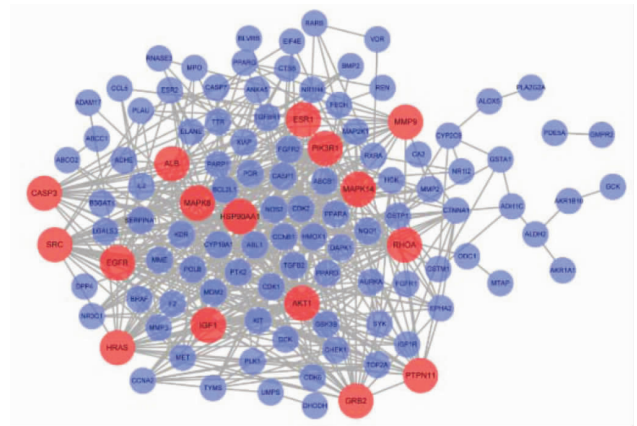


图 3 茯苓甘草汤治疗 FD 靶点的 PPI 网络

注:红色和蓝色圆形分别代表茯苓甘草汤的治疗 FD 的核心靶点和其他靶点

2.3 生物过程与通路富集分析

将 16 个核心靶点的 Uniprot ID 导入 DAVID 数据库进行生物过程和通路富集分析。结果显示,16 个核心靶点涉及 36 个生物过程 ($P < 0.05$),根据 P 值降序排列筛选出前 20 个生物过程 (如图 4),主要有 ERBB2 信号通路、磷脂酰肌醇介导的信号转导、表皮生长因子受体信号通路、白细胞迁移等。茯苓甘草汤核心靶点富集到 60 条信号通路 ($P < 0.05$),根据 P 值降序筛选出排名前 20 的信号通路 (如图 5),主要有雌激素信号通路、催乳素信号通路、癌症通路、神经营养素信号通路、粘着斑、FoxO 信号通路等信号通路。

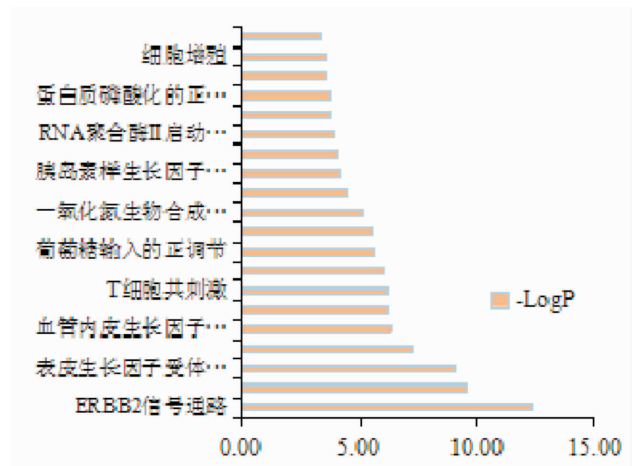


图 4 排名前 20 的 GO 生物学过程条目

2.4 分子对接结果

将茯苓甘草汤的核心活性成分(槲皮素和山奈酚)与 PPI 网络中中度值排名前 10 的靶蛋白(AKT1、SRC、EGFR、HRAS、PIK3R1、HSP90AA1、MAPK8、IGF1、GRB2、CASP3)进行分子对接,分子对接结果如表 2。一般认为结合能 ≤ -5.0 kcal/mol,则被判断为有效分子对接,结合能越低,对接构象越稳定。结果显示槲皮素和山奈酚均与 AKT1、SRC、EGFR、HRAS、PIK3R1、HSP90AA1、MAPK8、IGF1、GRB2、CASP3 均为有效对接。其中,MAPK8、AKT1、HRAS 分别与槲皮素、山奈酚的结合能均小于 -9.0 kcal \cdot mol⁻¹,说明它们之间具有强烈的结合活性,分子对接模式见图 6。

表 2 活性成分-靶点的分子对接结果

靶蛋白	PDBID	结合能/kcal/mol	
		槲皮素	山奈酚
AKT1	4ejn	-9.4	-9.5
SRC	4f5b	-6.1	-6.1
EGFR	4lqm	-8.4	-8.0
HRAS	4dlt	-9.4	-9.2
PIK3R1	3i5r	-6.4	-6.2
HSP90AA1	4cwp	-9.0	-8.8
MAPK8	4i7f	-9.5	-9.1
IGF1	1tgr	-7.2	-7.1
GRB2	2vvk	-6.0	-5.7
CASP3	3h0e	-7.0	-7.2

3 讨论

本研究收集茯苓甘草汤活性成分 118 个,治疗 FD 靶点 123 个,通过茯苓甘草汤活性成分-潜在作用靶点的网络分析,槲皮素和山奈酚是茯苓甘草汤治疗 FD 的主要活性成分,二者均为黄酮类化学成分,具有较强的抗氧化活性,且对小鼠实验性胃溃疡有保护作用^[6-7]。另外,槲皮素可通过抑制肠道肠嗜铬细胞的增生和降低 5-HT 利用率来减轻 PI-IBS 大鼠模型的内脏超敏反应^[8],而 FD 的发病机制可能与炎症和内脏高敏感性有关^[9],提示槲皮素和山奈酚可能会成为治疗 FD 的潜在化学成分。

由 PPI 网络和生物过程与通路富集分析得到 16 个核心靶点,36 个生物过程和 60 条信号通路。胃超敏反应是 FD 患者餐后出现上腹部疼痛/不适、饱腹和饱腹症状的关键因素之一。临床研究表明新生儿结肠炎中血浆去甲肾上腺素(NE)升高,从而上调胃底外肌层神经生长因子(NGF)的表达。有研究证实上调 PIK3R1 的表达促进胃超敏大鼠胃底 NGF 的表达。基质金属蛋白酶 9(MMP-9)是 NGF 降解的主要蛋白酶,下调 MMP9 的表达,表明 NGF 的降解受到抑制,提示 PIK3R1 和 MMP9 是治疗胃超敏的潜在治疗靶点^[10]。FD 发病机制还与胃肠功能障碍、炎症等有关。CASP3、MAPK8、MAPK14、RHOA、ALB 与胃肠功能障碍相关^[11-13]。AKT1、SRC、EGFR、HRAS、IGF1、与炎症相关^[14-18]。PT-PN11、GRB2、HSP90AA1、ESR1 与胃癌的发生发展有关^[19-22],胃癌和 FD 均出现上腹部疼痛、胀满等消化不良症状^[23],提示 PTPN11、GRB2、HSP90AA1、ESR1 可能是茯苓甘草汤治疗 FD 的间接靶点。

KEGG 通路富集分析显示雌激素信号通路是最显著,雌激素作为一种甾体激素,可以进入细胞质膜与细胞内 ER α 和 ER β 相互作用,通过与 DNA 序列结合发挥多种生理和病理作用^[24]。大量研究数据

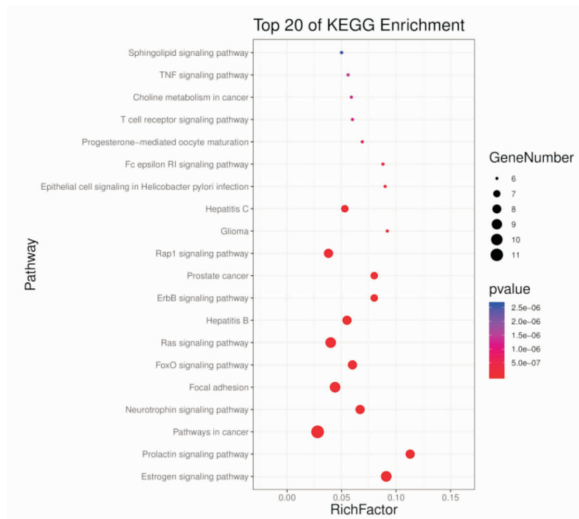


图 5 排名前 20 KEGG 信号通路

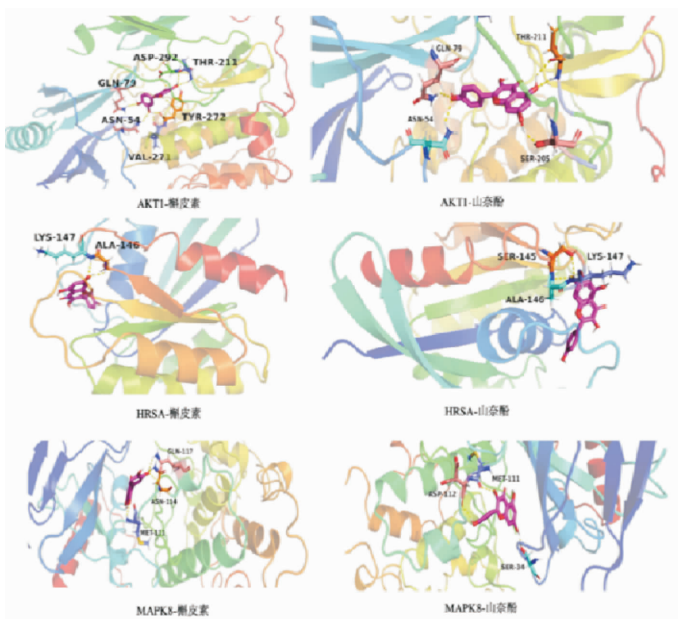


图 6 活性成分 - 靶点分子对接模式图

证实雌激素对胃肠系统有保护作用,比如它通过促进十二指肠碳酸氢盐的分泌,保护十二指肠黏膜免受胃酸损伤,并减少十二指肠溃疡的发生^[25-26]。另外,雌激素信号通路中,ER α 和ER β 通过诱导不同的转录反应,可以不同程度地控制基因表达,而ER α 和ER β 的差异可能使雌激素在肠道炎症中发挥抗炎和促炎作用^[27]。可见,雌激素所发挥生理和病理作用与FD密切相关,推测茯苓甘草汤通过调控雌激素受体信号通路而发挥治疗FD的作用。

综上所述,本研究采用网络药理学方法揭示茯苓甘草汤治疗FD的“多成分、多靶点、多通路”作用机制,为中医药的研究提供一种新的思路,同时也为临床应用和新药的研究提供一定的理论基础。

参考文献:

- [1] Ford AC. Aetiopathogenesis of function dyspepsia[J]. *Gut*, 2015, 64:1182-1183.
- [2] Sun R, He Z, Ma P, et al. The participation of basolateral amygdala in the efficacy of acupuncture with deqi treating for functional dyspepsia[J]. *Brain Imaging and Behavior*, 2020(4):1-15.
- [3] 王凤,马燕云,章怡祎,等.《伤寒论》中心悸诊治理论及用药规律探讨[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(04):535-536, 544.
- [4] 曹峰,刘杨,秦源,等.茯苓甘草汤对功能性消化不良模型大鼠的改善作用机制研究[J]. *中国药房*, 2019, 30(04):473-477.
- [5] 曹峰,罗振亮,秦源,等.茯苓甘草汤对功能性消化不良大鼠的调节作用[J]. *中成药*, 2019, 41(01):204-207.
- [6] Alkushi AGR, Elsayy NAM, Mahmoud NEA. Quercetin attenuates, indomethacin-induced acute gastric ulcer in rats[J]. *Folia morphologica*, 2016, 76(2):252-261.
- [7] Li Q, Liu Z, Hu X, et al. Kaempferol protects ethanol-induced gastric ulcers in mice via pro-inflammatory cytokines and NO[J]. *Acta Biochimica ET Biophysica Sinica*, 2018, 050(003):246-253.
- [8] Qin HY, Zang KH, Zuo X, et al. Quercetin Attenuates Visceral Hypersensitivity and 5-Hydroxytryptamine Availability in Postinflammatory Irritable Bowel Syndrome Rats; Role of Enterochromaffin Cells in the Colon[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2019, 00(0) 2019, 1-9.
- [9] 崔二丽,王智昊,王丽波,等.功能性消化不良的诊治进展[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(09):2564-2568.
- [10] Li QJ, Winston JH, Sarna SK. Noninflammatory upregulation of nerve growth factor underlies gastric hypersensitivity induced by neonatal colon inflammation[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310:235-242.
- [11] Chang MJ, Xiao JH, Wang Y, et al. 2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O-Beta-D-Glucoside Improves Gastrointestinal Motility Disorders in STZ-Induced Diabetic Mice[J]. *Plos One*, 2012, 7(12):50291-50300.
- [12] Wu XF, Chen XL, Zheng XN, et al. Effect of Different Stimulating Strength of Electroacupuncture on Gastrointestinal Motility and RhoA/ROCK Signaling in Gastric Antral Smooth Muscle in Diabetic Gastroparesis Rats[J]. *Acupuncture Research*, 2018, 43(3):169-174.
- [13] Song MH, Zhu GJ, Ma L, et al. Comparative analysis of bilirubin in correlation to albumin between nephrotic syndrome patients and postoperative gastroparesis syndrome patients[J]. *Genetics and Molecular Research*, 2014, 13(4):9403-9411.
- [14] Vahid, Mansouri, Sina, et al. Comparative study of gastric cancer and chronic gastritis via network analysis[J]. *Gastroenterology & Hepatology from Bed to Bench*, 2018, 11(4):343-351.
- [15] Shin KK, Park JG, Hong YH, et al. Anti-Inflammatory Effects of Licania macrocarpa Cuatrec Methanol Extract Target Src- and TAK1-Mediated Pathways[J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 2019, 1-13.
- [16] Mona T, Jyeswei G, Gorrell RJ, et al. Helicobacter pylori Type IV Secretion System and Its Adhesin Subunit, CagL, Mediate Potent Inflammatory Responses in Primary Human Endothelial Cells[J]. *Frontiers in Cellular & Infection Microbiology*, 2018, 8:22-37.
- [17] Hiroto K, Yoku H, Mitsuru K, et al. Three types of metaplasia model through Kras activation, Pten deletion, or Cdh1 deletion in the gastric epithelium[J]. *The Journal of Pathology*, 2019, 247(1):35-47.
- [18] Monika B, Sureshkumar M, Zhongming G, et al. Helicobacter pylori Infection Induces Anemia, Depletes Serum Iron Storage, and Alters Local Iron-Related and Adult Brain Gene Expression in Male INS-GAS Mice[J]. *Plos One*, 2015, 10(11):142630-142652.
- [19] Xu L, Zhou C, Pan R, et al. PTPN11 hypomethylation is associated with gastric cancer progression[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3):1693-1700.
- [20] Ye B, Duan B, Deng W, et al. EGF Stimulates Rab35 Activation and Gastric Cancer Cell Migration by Regulating DENND1A-Grb2 Complex Formation[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9:18.
- [21] Wang JH, Cui SZ, Zhang XL, et al. High Expression of Heat Shock Protein 90 Is Associated with Tumor Aggressiveness and Poor Prognosis in Patients with Advanced Gastric Cancer[J]. *Plos One*, 8(4):62876-62883.
- [22] Meng X, Zhao Y, Liu J, et al. Comprehensive analysis of histone modification-associated genes on differential gene expression and prognosis in gastric cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3):2219-2230.
- [23] 张声生, 钦丹萍, 周强, 等. 消化系统常见病功能性消化不良中医诊疗指南(基层医生版)[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(08):3619-3625.
- [24] Nathalie F, Patricia S. Estrogen receptor signaling mechanisms[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2019, 116:135-170.
- [25] Tuo B, Wen G, Wei J, et al. Estrogen regulation of duodenal bicarbonate secretion and sex-specific protection of human duodenum[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141:854-863.
- [26] 王瑞,唐承薇. 雌激素与功能性消化不良关系研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, (07):578-579.
- [27] Nie X, Xie R, Tuo B. Effects of Estrogen on the Gastrointestinal Tract[J]. *Digestive Diseases & Sciences*, 2018, 63:583-596.

基层医疗机构医疗设备用户满意度评价模型构建及实证研究

任维存, 刘科良, 陈东明

(新乡医学院三全学院健康管理学院, 河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 构建医共体内基层医疗机构医疗设备用户满意度评价模型并进行实证研究, 为优化医疗设备配置和管理提供参考和依据。**方法** 基于我国中西部地区医共体内诊断类医疗设备使用调查数据, 使用结构方程模型 (SEM) 构建满意度评价模型, 利用 PB 神经网络进行模型准确性校验, 并应用熵值法等开展模型应用的实证分析。**结果** 医疗设备用户满意度评价模型拟合较好 ($c^2/df = 1.49$), 可信度高 (准确性 > 85%); 设备临床效果、创新功能和服务利用对用户满意度有直接正向效应, 市场及售后通过服务利用间接影响用户满意度, 临床效果的正向效应相对最大 ($\beta = 0.86, P < 0.01$); 实证分析结果显示医疗设备用户满意度为 72.36, 3 种评价方法所得结果间误差为 4.05%, 且不存在统计学差异 ($F = 2.648, P = 0.072$)。**结论** 我国中西部地区医共体内诊断类医疗设备用户满意度处于中等偏下水平, 基于 SEM 和 PB 神经网络构建的医疗设备用户满意度评价模型具有较好的稳定性和解释作用。

关键词: 结构方程模型; PB 神经网络; 医疗设备; 满意度; 评价

中图分类号: R197.3

Evaluation model construction and empirical research of medical device user satisfaction in primary medical institutions

REN Wei-cun, LIU Ke-liang, Chen Dong-ming

(Department of Health Management, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003)

Abstract: **Objective** To construct the evaluation model of medical device user satisfaction and conduct the empirical research to provide references for optimizing medical equipment distribution. **Methods** Based on the survey data of the use of diagnostic medical devices in western and central China, a satisfaction evaluation model was constructed by structural equation modeling (SEM) and the PB neural network was used to verify model accuracy, and entropy method was applied to carry out empirical analysis of model application. **Results** The medical device user satisfaction evaluation model was well fitted ($c^2/df = 1.49$) with high reliability (accuracy > 85%). The clinical effect of equipment, innovation function and service utilization had a direct positive effect on user satisfaction, and the market and after-sales service utilization had an indirect effect on user satisfaction, and the positive effect of clinical effect was the largest ($\beta = 0.86, P < 0.01$). The results of empirical analysis showed that the overall user satisfaction of medical devices was 72.36, and the error between the results obtained by the three evaluation methods was 4.05%, with no significant difference ($F = 2.648, P = 0.072$). **Conclusion** In the central and western regions of China, the user satisfaction of medical devices in diagnostic pharmaceuticals is at a lower level. The evaluation model of user satisfaction of medical devices based on SEM and PB neural network has a good stability and explanatory function.

Key words: structural equation model; PB neural network; medical devices; satisfaction; evaluation

《乡镇卫生院服务能力评价指南》等政策文件的制定对基层医疗机构内医疗设备的配置、使用和管理等提出了更高要求。医疗设备的使用、评价和满意度的研究已有较多, 但现有研究集中于针对某一具体设备或服务使用环节开展^[1-3], 对分类医疗设备的使用、功能和临床价值等多方面综合满意度的研究仍较少。王吉鸣等^[4]研究了基层医疗机构医疗设备售后服务障碍的识别问题, 吴建等^[5]发现便

携式彩超在贫困地区基层医疗机构的配置与利用率较低, 李杨凤等^[6]的研究显示广西贫困县的医院中医疗设备的配置低于非贫困县。本研究以国家政策及相关文献为指导, 构建基层医疗机构医疗设备用户满意度的理论模型, 并通过结构方程模型验证医疗设备临床效果、创新功能、市场及售后和服务利用对用户满意度的影响路径及程度, 以期为基础医共体内医疗设备的配置、使用、管理及相关设备企业的

收稿日期: 2020-09-07

基金项目: 国家重点研发计划“数字诊疗装备研发”试点专项(2018YFC0114501); 2020年度河南省民办教育协会项目(HNMLX20200395)。

作者简介: 任维存, 男, 助教, 硕士, 研究方向: 卫生资源配置, E-mail: 1742823089@qq.com。

通讯作者: 陈东明, 男, 副教授, 硕士, 研究方向: 卫生政策, E-mail: 50156858@qq.com。

研发和生产提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

使用分层整群抽样方法,于 2019 年选取我国中西部河南、山西、陕西和云南 4 省 10 个贫困县内以县人民医院为牵头单位的医共体内 21 家县级医院和 31 个乡镇卫生院的设备操作和管理人员为研究对象。纳入标准:①医疗机构至少拥有全自动化学

发光免疫分析仪、便携式彩超、CT 和全自动生化分析仪 4 种诊断类医疗设备中的一种(表 1);②人员工作时间 ≥ 1 年;③人员具备正常听读、书写能力;④人员自愿参加研究,并签署知情同意书。排除标准:①设备已损坏或报废。根据结构方程模型样本量不少于变量 10~15 倍的要求,估计研究样本量为 200~300,共调查设备操作和管理人员 400 例,最终纳入样本量 386 例,满足分析需求。

表 1 医疗设备基本情况表

设备名称	数量	品牌	台均价格(万元)	平均使用时间(年)
全自动化学发光免疫分析仪	36	贝克曼、西门子、安图等	32.57	4.16
全自动生化分析仪	17	迈瑞、科华、科贝尔等	34.64	4.28
便携式彩超	40	迈瑞、开立、GE 等	37.16	3.82
CT	27	莫廷、西洛德、GL 等	47.77	4.13
\bar{x}	—	—	37.81	4.06

1.2 研究方法

1.2.1 变量选择 借鉴徐燕和 Casar B 等^[7-8]建立的医疗设备评价体系,依据《乡镇卫生院服务能力评价指南(2019 年版)》和《全面提升县级医院综合能力工作方案(2018-2020 年)》等国家层面要求,基

于医共体内医疗设备应用实际,从效率、效果和可持续角度,构建包括临床效果、创新功能、市场及售后、服务利用和满意度 5 个一级指标、20 个二级指标的医疗设备用户满意度评价指标体系(表 2)。

表 2 医疗设备用户满意度评价指标体系

一级指标	二级指标	含义
临床效果(Y1)	操作便利性(x1)	临床操作、结果读取等操作便捷程度
	维护便利性(x2)	日常维护、保养的方便程度
	耗材购置成本(x3)	常规配件、耗材的购置成本
	阳性检出率(x4)	检查结果中阳性结果占比
创新功能(Y2)	数据存储功能(x5)	结果存储功能、容量及时长
	网络传输功能(x6)	传输数据内容和接口适应匹配性
	数据远程调取(x7)	数据传输、交互能力及速度
	数据自动分析(x8)	数据结果自动分析能力
	故障自动预警(x9)	故障自动发现和预警能力
市场及售后(Y3)	品牌知名度(x10)	设备品牌的知晓度、口碑
	市场推广力度(x11)	广告投放等活动密度、效果
	售后服务响应(x12)	售后服务的联络响应速度
	售后服务质量(x13)	售后对故障、配件等解决程度
服务利用(Y4)	年检查人次(x14)	设备年检查患者人次
	人均占机时间(x15)	平均每人每次检查花费时间
	日均开机时间(x16)	设备平均每天开机时间
	故障停机时间(x17)	次均故障需停机维修时间
满意度(Y5)	功能满足程度(x18)	设备功能满足人员需求的水平
	结果准确性(x19)	检查结果清晰或准确程度
	效果满意度(x20)	检查结果满意满足治疗需要程度

1.2.2 模型构建方法 医疗设备用户满意度评价模型的构建共包含以下 3 个步骤:首先,构建评价指标体系,并应用自制问卷收集医疗设备用户使用数据;其次,采用结构方程模型(structural equation model,SEM)使用 Amos 21.0 软件纳入实际调查数据构建用户满意度评价模型并进行模型校正;最后,依据结构方程模型所得各指标间关系构建神经网络

模型并应用 BP 算法进行训练,校验模型的可信性,形成最终医疗设备用户满意度评价模型。见图 1。

1.2.3 调查工具和方法 自制调查问卷共包含机构和设备基本情况、临床效果、创新功能、市场及售后、服务利用和满意度 6 个维度,30 个问题。每个问题的答案均采用 Likert 方法被设置为 5 个等级。问卷在研究中的 Cronbach's α 系数和 CVI 分别为

0.761 和 0.798,均大于 0.7,信效度较好。

问卷调查全部由经过统一培训的卫生管理专业本科生、研究生进行,指导设备操作和管理人员现场填写并回收。建立统一数据库,双人录入并实施平行核对以保证数据录入的准确性。为保证问卷内容可理解性和可读性,调查前赴其中 1 个县开展包含 6 台设备的预调查。正式调查中共发放问卷 400 份,最终回收有效问卷 386 份,有效率 96.5%。

1.3 统计分析方法

使用 Epidata 3.0 和 Excel 2019 软件进行数据录入和分析;使用 AMOS 21.0 构建结构方程模型和进行模型矫正分析;应用 SPSS20.0 进行 BP 神经网络训练。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 用户满意度评价的结构方程模型分析

2.1.1 初始模型构建 使用结构方程模型(SEM)分析用户满意度各评价指标之间的相互关系,基于医疗设备用户满意度评价指标体系构建结构方程模型见图 2。图中; $x_1 \sim x_{20}$ 为设备满意度评价的具体测量指标, $e_1 \sim e_{20}$ 为测量模型的误差项; $e_{21} \sim e_{22}$ 为结构模型的残差项。

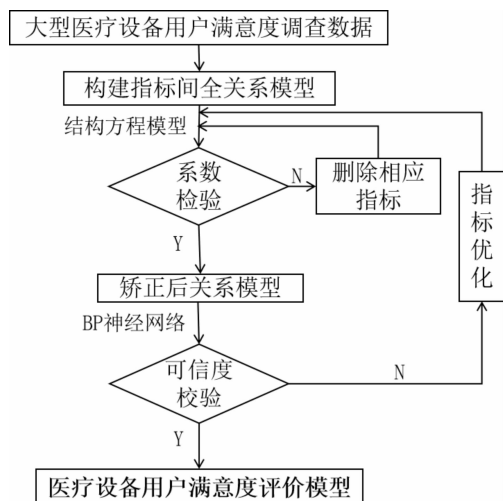


图 1 医疗设备用户满意度评价模型模型构建研究路线图

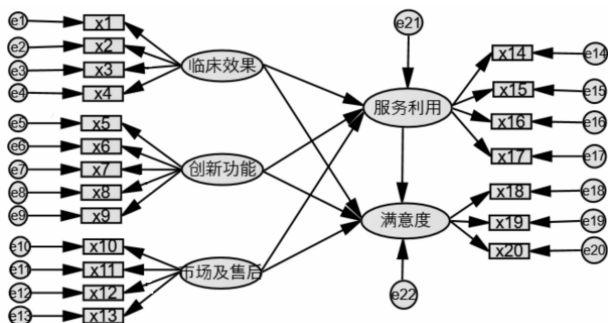


图 2 医疗设备用户满意度评价初始模型

2.1.2 模型矫正 应用 SEM 可得初始模型中各指标的临界比值(CR),满意度评价指标故障停机时间未通过显著性检验($CR = 1.545, P = 0.122$);服务利用和临床效果、创新功能两个指标之间的关系不显著($P > 0.05$);满意度和市场及售后指标之间的关系不显著($CR = 1.401, P = 0.161$)(表 3)。删除未通过显著性检验的指标和指标间关系,矫正后的贫困县域医共体内医疗设备用户满意度评价模型及各指标间的关联系数见图 3。

由表 4 可知,矫正后的满意度评价模型的拟合指数 $c2/df = 1.49 < 2$,且接近于 1,样本协方差矩阵和估计的协方差矩阵相似度较大;RMSEA = 0.044 < 0.05,GFI、AGFI、IFI、TFL、NFI 和 CFI 均大于 0.80,且矫正后模型的各拟合指数均优于矫正前。综上所述说明矫正后模型的拟合效果较好,通过 SEM 确定了医疗设备用户满意度多个评价因素间的影响路径以及主要影响因素。

表 3 医疗设备用户满意度评价指标间的路径系数

指标间关系	Estimate	SE	CR	P
Y4←Y1	0.784	0.506	1.548	0.122
Y4←Y2	-0.064	0.080	-0.803	0.422
Y4←Y3	0.159	0.101	1.976	0.043
Y5←Y1	0.672	0.507	4.327	***
Y5←Y2	0.261	0.096	2.705	0.007
Y5←Y3	0.846	0.603	1.401	0.161
Y5←Y4	0.664	0.502	4.201	***
x1←Y1	1.632	0.732	2.230	0.026
x2←Y1	2.005	0.887	2.262	0.024
x3←Y1	1.965	0.921	2.134	0.033
x4←Y1	2.513	0.112	7.503	***
x5←Y2	0.785	0.204	3.847	***
x6←Y2	2.865	0.477	6.013	***
x7←Y2	2.817	0.469	6.006	***
x8←Y2	1.127	0.273	4.127	***
x9←Y2	1.795	0.097	9.218	***
x10←Y3	1.329	0.155	8.557	***
x11←Y3	0.986	0.127	7.768	***
x12←Y3	1.498	0.151	9.926	***
x13←Y3	2.436	0.066	7.411	***
x14←Y4	3.128	0.106	9.500	***
x15←Y4	1.472	0.796	1.891	0.048
x16←Y4	2.258	1.196	1.987	0.029
x17←Y4	0.861	0.558	1.545	0.122
x18←Y5	2.342	0.055	8.560	***
x19←Y5	1.004	0.140	7.170	***
x20←Y5	1.534	0.250	6.146	***

注:***表示 $P < 0.001$

表 4 模型拟合情况表

CA 拟合指数	χ^2/df	GFI	AGFI	IFI	TLI	NFI	CFI	RMSEA
矫正前	1.42	0.890	0.902	0.873	0.813	0.793	0.866	0.047
矫正后	1.49	0.900	0.915	0.886	0.830	0.809	0.880	0.044

2.2 模型准确性校验

依据矫正后的满意度评价模型,将临床效果、创新功能、市场及售后作为输入层,二分类的用户使用主观满意度作为输出层,设置隐藏层为 2,应用 BP (Back Propagation) 神经网络进行训练。

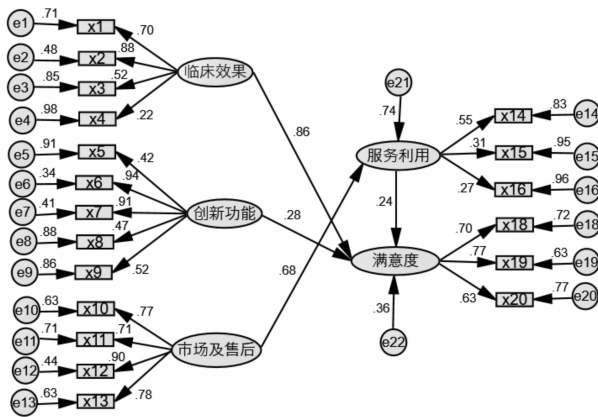


图 3 基于 SEM 的医疗设备用户满意度评价模型

$$n = \frac{\left(\frac{Z_{\alpha}}{2}\right)^2 \times \pi \times (1 - \pi)}{E^2}$$

根据样本量计算公式:

式中: π 表示方差,取值为 50%; $Z_{\alpha}/2$ 为可靠性系数,应用置信度为 90%, $Z_{\alpha}/2 = 1.645$;E 为抽样误差,取值为 10%。可得计算结果为 67.65,则应用样本量为 68,对每个分配比例各进行 68 次训练。

训练结果显示在 5 种分配比例情况下,训练集的平均准确性为:88.08% - 89.49%,测试集的平均准确性为:87.50% - 89.98%,准确性均高于 85% (表 5)。基于 SEM 矫正后模型 (图 3) 的准确性良好,可信度高,可以用于医共体内医疗设备用户满意度的评价。

2.3 医疗设备用户满意度评价模型实证研究

将调查地区 120 台诊断类医疗设备的调查结果带入模型,分别应用简单求和、动态物元分析和熵值法 3 种客观方法评价医疗设备的用户满意度。结果显示,10 个县域医共体内医疗设备总体用户满意度评分分别为 74.64 ± 11.62 、 70.59 ± 9.99 、 71.84 ± 8.14 ,且不存在显著差异 ($F = 2.648, P = 0.072$),满意度状况总体处于中等偏下水平。具体至各县域医共体,80% 的医共体内 3 种方法的评价结果差异较小,仅在郸城和光山 的医共体内 3 种方法的评价结果存在统计学差异 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 BP 神经网络模型训练结果

分配比例	训练集准确性 (%)	测试集准确性 (%)
5:5	88.08 ± 2.82	89.76 ± 3.22
6:4	89.38 ± 2.19	88.17 ± 3.38
7:3	88.69 ± 2.19	89.53 ± 4.62
8:2	89.49 ± 2.07	87.50 ± 9.24
9:1	88.53 ± 8.68	89.98 ± 12.71

表 6 医疗设备用户满意度实证分析结果

医共体	简单求和	物元分析	熵值法	F	P
新蔡	77.98 ± 10.57	74.54 ± 7.00	74.51 ± 5.25	0.763	0.474
大名	72.16 ± 10.13	69.19 ± 10.23	72.03 ± 6.53	0.338	0.716
郸城	82.25 ± 7.10	77.20 ± 8.35	76.40 ± 4.87	3.990	0.024
淮滨	71.92 ± 8.87	70.06 ± 8.61	72.87 ± 7.93	0.398	0.674
会泽	66.31 ± 12.20	63.69 ± 7.58	65.84 ± 9.56	0.394	0.676
嵩县	79.32 ± 12.59	77.34 ± 11.13	78.30 ± 8.84	0.082	0.922
遂平	72.25 ± 8.82	64.44 ± 7.05	65.88 ± 5.44	1.319	0.304
镇巴	71.41 ± 7.94	68.82 ± 7.15	67.59 ± 4.44	0.596	0.560
城固	66.50 ± 13.43	65.96 ± 7.31	67.15 ± 6.30	0.016	0.984
光山	83.90 ± 12.29	67.90 ± 10.64	71.63 ± 2.72	11.702	0.001
\bar{x}	74.64 ± 11.62	70.59 ± 9.99	71.84 ± 8.14	2.648	0.072

3 讨论

3.1 设备临床效果对用户满意度的影响

安全性和有效性是医疗设备应用于临床的前提和基础,其主要影响因素包括设备的性能、故障和可靠性等^[9]。研究结果显示,医疗设备的临床应用效果直接作用于用户满意度,且主要受维护便利性的影响,与阳性检出率的关联性相对最低。这与陆阳等维修次数是医疗设备临床应用的主要自身风险因素的研究结果相一致^[10]。上述作用机制的发现,提示医疗设备的维修和维护需要得到更加广泛的关注,医院和设备生产企业应通过优化管理流程、增设更多技术人员等方式提升设备维护和维修效果,减少维修次数。

3.2 设备创新功能对用户满意度的影响

目前,以数字化医疗设备为主的设备类型逐渐取代传统常规设备,成为临床设备的主流,其计算机

网络、数据库和多媒体等新型信息技术的引入将有助于提高医疗质量和效率,促进医院的发展^[11]。研究发现设备创新功能直接作用于用户满意度,其中网络传输功能和能否实现数据远程调取与评价结果的关联度相对最高。医疗设备硬件接口多样化、软件通讯协议标准不统一等现象使得设备数据信息集成存在困难,王天月^[11]发现自动化采集、传输以及处理等功能,不仅使得医学诊断和治疗变得更加迅速、便捷,同时还减轻医技人员的工作量。上述研究明确了现阶段设备操作和管理人员对于医疗设备数据集成的关注,医院和企业等应推进设备接口、协议等软、硬件设备标准的统一,为医共体等的建设提供更好的支撑。

3.3 设备市场及售后和服务利用对用户满意度的影响

市场推广和售后服务对于医用产品是非常重要的部分,其服务好坏与设备运行密切相关,对医疗活动的开展影响巨大^[4]。研究结果显示,市场及售后通过服务利用间接作用于用户满意度,且售后服务响应速度较品牌知名度、市场推广力度和售后服务质量与评价结果的关联度更高。设备的服务利用直接作用于用户满意度,与市场及售后的关联度相对较高。此外,在设备的服务利用方面,设备操作和管理人员更关注于年检查人次,而非设备的总工作时间和工作效率,这可能与调查对象为贫困地区县域医共体内机构,院内患者人数有限有关。贫困地区县域医共体内由于缺乏专业临床工程技术人员,而且缺乏维护资金,医疗设备无法得到有效的维护、校准及质量管理^[12],政府、医院和设备企业可以尝试建立联合体,整合区域设备售后服务资源,形成自上而下的售后服务网络,缩减售后服务等待时间。同时,可以进一步依托该网络依据患者需求优化资源配置,提升设备利用率。

3.4 模型实证效果分析

基于所构建模型的10个县域医共体内医疗设备用户满意度评析结果显示,3种方法所得总体评价结果间的误差为4.05%,不存在统计学差异($P > 0.05$),且80%医联体内3种方法所得评价结果也不存在统计学差异。基于模型的满意度评价结果受方法影响程度很小,模型的准确性和实用性良好。同时,研究所涉及的对象为4种诊断类医疗设备,但还可以具体细分为检查类和检验类设备,设备具体分类对评价模型构建的影响有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Nyweide DJ, Lee W, Cuerdon TT, et al. Outcomes for ACOs vs Traditional Medicare Fee for Service [J]. *Jama*, 2015, 313(21): 52-61.
- [2] 樊雪敏, 叶光荣, 凌剑锋, 等. 广西国家重点贫困县口腔医疗资源现状调查[J]. *广西医学*, 2018, 40(19): 2314-2317.
- [3] 贺睿博, 张亮, 牛亚冬, 等. 我国中西部县(区)乡镇卫生院医技服务现状调查[J]. *中国卫生资源*, 2016, 19(02): 91-95.
- [4] 王吉鸣, 祁建伟, 孙静, 等. 浙江省基层医疗机构医疗设备配置调查及其售后服务障碍的识别[J]. *中国医疗设备*, 2020, 35(01): 13-17.
- [5] 吴建, 王艳清, 陈东明, 等. 便携式彩超在贫困地区基层医疗机构配置与利用分析[J]. *卫生经济研究*, 2019, 36(11): 58-60.
- [6] 李杨凤, 冯启明. 2010年广西贫困县与非贫困县中医院卫生资源对比研究[J]. *广西医学*, 2015, 37(04): 510-513.
- [7] 徐燕. 国产医疗彩超的评价要点[J]. *医疗装备*, 2019, 32(06): 74-75.
- [8] Casar B. Numerical evaluation of offers for medical radiological equipment [J]. *Physical Medical*, 2016, 32(03): 282.
- [9] 魏建新, 程菊, 冯庆敏, 等. 医疗设备临床应用风险评价指标体系的建立[J]. *中华医院管理杂志*, 2016, 32(2): 135-138.
- [10] 陆阳, 杨林, 戴剑峰, 等. 基于集成支持向量机的医疗设备风险评估研究与应用[J]. *生物医学工程研究*, 2019, 38(02): 223-226 + 255.
- [11] 王天月. 数字化医疗设备计算机系统的安全与维护探讨[J]. *中国医疗器械信息*, 2019, 25(15): 171-172.
- [12] 郑苔施, 郑焜, 冯靖祎, 等. 关于构建基层医疗机构医疗设备服务体系的初步实践[J]. *中国医疗设备*, 2016, 31(12): 133-135.

(责任编辑:刘培培)

心理资本对护理专业毕业生就业质量的影响研究

蔡娜娜, 王 静, 张文熙

(新乡医学院三全学院护理学院, 河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 通过问卷调查研究心理资本对护理专业毕业生就业质量的关系, 为提高护生就业成功率提供理论依据。**方法** 采用心理资本问卷(PCQ-24)、就业质量问卷对河南省某医学院校已毕业的护理专业200名学生进行调查。**结果** (1) 独生子女的心理资本得分显著高于非独生子女的得分($t = 2.31, P < 0.05$), 班委的心理资本以及就业质量的得分分别显著高于非班委的得分($t = 2.94, P < 0.01; t = 2.65, P < 0.01$), 在性别、居住地上, 心理资本以及就业质量得分上差异不显著。(2) 心理资本与就业质量显著之间正相关($r = 0.39, P < 0.01$)。(3) 希望对就业质量有正向的预测作用, 自我效能、韧性、乐观因子对就业质量无明显的预测作用。**结论** 心理资本对护生的就业质量有一定的正向预测作用, 高校管理部门应重视培养学生的心理资本, 以提高其就业优势。

关键词: 心理资本; 护理专业毕业生; 就业质量

中图分类号: B844

Psychological capital in employment quality of nursing graduates

CAI Na-na, WANG Jing, ZHANG Wen-xi

(School of Nursing, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang Henan 453003)

Abstract: **Objective** To study the relationship between psychological capital and the employment quality of nursing graduates through questionnaire survey to provide theoretical basis for improving the employment success rate of nursing students.

Methods Psychological capital questionnaire (PCQ-24) and employment quality questionnaire were used to investigate 200 nursing students graduated from a medical college in Xinxiang. **Results** (1) The psychological capital score of the only child was significantly higher than that of the non-only child ($t = 2.31, P < 0.05$). The psychological capital score and employment quality score of the class committee members were significantly higher than those of the non-members ($t = 2.94, P < 0.01; t = 2.65, P < 0.01$), there was no significant difference in gender, household registration, psychological capital and employment quality score. (2) Psychological capital was positively correlated with employment quality ($r = 0.39, P < 0.01$). (3) Hope had a positive prediction effect on employment quality; self-efficacy, resilience and optimism had no significant predictive effect on employment quality. **Conclusion** Psychological capital has a positive predictive effect on the employment quality of nursing students, and management departments of college should pay attention to training of students' psychological capital to improve their employment advantages.

Key words: psychological capital; nursing graduates; employment quality

积极心理学之父 Martin Seligman 提出了心理资本 (Psychological Capital, PC) 的概念^[1], 引起了研究者的关注。心理资本是指个体所具有的积极心理资源总和, 是一种积极的心理状态, 这种状态有利于产生良好的工作绩效, 而且可以通过后天培养形成的^[2]。随着积极心理学研究的兴起, 国内外心理学研究者大量展开了对心理资本的研究, 并且在该领域的研究也取得了一定的理论和实证成果, 逐渐成为了人力资源管理 and 心理学研究的热点^[3]。心理资本被引入到教育领域的研究发现, 女大学生就业

难与其缺乏自信和竞争意识、不能正确认识和评价自我、自卑等因素密切相关, 因而挖掘女大学生自身的心理潜能, 提升其心理资本, 增强其就业竞争优势, 是解决其就业问题的关键^[4]。护生作为大学生中的一个特殊群体, 在新时代背景下, 我国的医疗事业发展速度不断加快, 很多医疗单位都有着护理专业人才的缺口, 但不少毕业生又找不到适合自己的岗位, 研究护理专业毕业生的心理资本对就业质量的影响, 为提高护生就业成功率提供理论依据。

收稿日期: 2020-09-20

基金项目: 河南省十三五教育科学规划项目-独立学院护理毕业生的心理资本现状及其对护士就业成功率的影响(2018-JKGYB-0400)。

作者简介: 蔡娜娜, 女, 硕士, 讲师, 研究方向: 护理心理学, E-mail: 969150073@qq.com。

通讯作者: 王 静, 女, 硕士, 副教授, 研究方向: 人文护理, E-mail: 760639917@qq.com。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

通过线上宣传和心理测试的筛选,选取 200 名河南省某医学院校已毕业一年的护理专业学生,回收有效问卷 196 份,有效问卷回收率为 97%。研究对象中,170 人为女生,占 87.63%,24 人为男生,占 12.37%;居住地为城镇 76 人,占 38.78%,农村为 120 人,占 61.22%;独生子女为 30 人,占 15.31%,非独生子女 166 人,占 84.69%;学生干部为 106 人,占 54.08%,非学生干部为 90 人,占 45.92%。

1.2 研究工具

1.2.1 心理资本问卷 选用骆宏等编制的中文版护士心理资本问卷^[5-6],该问卷是对《心理资本问卷(psychological capital questionnaire, PCQ-24)》修订而形成,由 20 个条目组成,采用 Likter 6 级评分法,其中四个维度包括自我效能、希望、韧性、乐观,总量表的 Cronbach's α 系数为 0.923,重测信度 0.510~0.874,是目前我国护士心理资本应用最为广泛的测量工具。

1.2.2 就业质量问卷 选用赵晓蒙编制的就业质量问卷^[7],该问卷包括了工作环境量表、单位性质、工作岗位、发展空间、薪酬福利、就业满意度六个维度,由 24 个条目组成,采用 Likter5 级评分法,6 个子量表的 Cronbach's α 系数均大于 0.7,量表内部结构良好。就业质量各维度的权重,参考陈曦在就业质量评价中的权重划分,就业质量总分 = 0.0425 * (工作环境得分) + 0.0486 * (工作单位得分) + 0.0937 * (工作岗位得分) + 0.1466 * (发展空间得分) + 0.2843 * (薪酬福利得分) + 0.3843 * (就业满意度得分)^[8]。

1.3 统计处理

对收集到的数据建立数据库,剔除无效问卷,采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,采用独立样本 t 检验、Pearson 相关分析、逐步回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 护理专业毕业生心理资本和就业质量的差异比较

结果显示,独生子女的心理资本得分显著高于非独生子女的得分,班委的心理资本以及就业质量的得分分别显著高于非班委的得分;在性别、居住地上,心理资本以及就业质量得分上差异不显著。见表 1。

表 1 护理专业毕业生心理资本和就业质量的差异比较(分)

		心理资本	就业质量
性别	男	95.0 ± 12.48	16.43 ± 3.22
	女	87.83 ± 14.29	15.88 ± 3.45
	t	1.65	0.62
居住地	城镇	91.42 ± 11.11	15.77 ± 4.08
	农村	86.98 ± 15.73	16.06 ± 2.94
	t	1.51	0.40
是否独生子女	是	96.33 ± 11.75	17.36 ± 3.22
	否	87.33 ± 14.25	15.69 ± 3.40
	t	2.31 *	1.76
是否班委	是	92.45 ± 12.57	16.76 ± 3.51
	否	84.29 ± 14.90	14.99 ± 3.06
	t	2.94 **	2.65 **

注: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

2.2 护理专业毕业生心理资本和就业质量的相关分析

结果显示,护理专业毕业生的心理资本及其各因子与就业质量得分显著正相关。见表 2。

表 2 护理专业毕业生心理资本和就业质量的相关分析

	自我效能	希望	韧性	乐观	心理资本	就业质量
自我效能	1					
希望	0.68 **	1				
韧性	0.64 **	0.77 **	1			
乐观	0.54 **	0.77 **	0.73 **	1		
心理资本	0.83 **	0.93 **	0.89 **	0.84 **	1	
就业质量	0.27 **	0.42 **	0.32 **	0.34 **	0.39 **	1

注: ** $P < 0.01$

2.3 护理专业毕业生就业质量的影响因素分析

以就业质量的得分为因变量,护理毕业生的心理资本各因子为自变量进行回归分析,结果见表 3。

表 3 护理专业毕业生心理资本各因子对就业质量的回归分析

变量	非标准化系数		标准系数	t	Sig.
	B	标准误差	试用版		
(常量)	9.000	2.162		4.163	0.0001
自我效能	-0.018	0.101	-0.023	-0.173	0.863
希望	0.267	0.116	0.412	2.291	0.024
韧性	-0.033	0.146	-0.036	-0.224	0.823
乐观	0.083	0.200	0.066	0.417	0.677

结果显示,心理资本中的希望因子对就业质量有正向的预测作用,自我效能、韧性、乐观因子对就业质量无明显的预测作用。

3 讨论

心理资本是个体的一项重要心理资源,是个体综合素质的重要组成部分,对个体的认知和行为方式产生影响。本研究中,独生子女的心理资本得分显著高于非独生子女的得分,班委的心理资本以及就业质量的得分分别显著高于非班委的得分。独生子女在家庭中享有较多的资源,相比于来说,在心理建设方面更强,心理资本得分较高;班委是在班级管理参与度较高,多方面的能力得到锻炼,心理资本以及就业质量上显现出一定的优势。在居住地上,心理资本以及就业质量得分上差异不显著,此结果与前人研究结果一致^[9]。由此可见,随着城乡一体化发展进程的不断推进,居住地对大学生的就业影响已经不太明显,若想成功就业,必须依靠自己的努力。男女生的心理资本、就业质量差异也不显著,由此可见,护理专业毕业生的心理资本、就业质量与性别无关,可能是因为受到社会角色分工的影响,男生在就业时更看重自身发展空间和工作发展前景,或者是因为即将面临更大的家庭责任和社会责任,在就业质量上并没有显现出明显的优势。

本研究中,逐步回归分析研究结果表明,护理专业毕业生的心理资本与就业质量二者之间存在显著的正相关关系,心理资本中的希望因子对护理专业毕业生就业质量有正向促进作用,希望的得分越高,就业质量也越高。充满高希望度的毕业生在求职中会拥有积极的求职动机与态度,而较低的希望水平会使毕业生的就业目标模糊,目标规划与自我展现能力也会随之下降。

高校应该重视学生希望品质的开发,帮助学生

制定具有挑战性与客观性的职业规划,采用目标分步法分解目标,同时为各分目标制定对应的阶段性实施计划,在目标实现的过程中,学生也会产生较强的成就感,促使他们积极实现下一阶段的目标,以提高毕业生的就业成功率。尤其针对护理专业的学生,考虑到毕业后大部分学生选择在临床工作,临床每天工作量较大,并且在排班上面临着三班倒,承受着较大的精神压力。所以,在学校学习中设置相关的课程让学生掌握正确心理调节的方法,提高学生面对挫折的能力,挖掘自身的心理潜能,增强其积极心理资本,以提高护理专业毕业生的就业成功率。

参考文献:

- [1] Luthans F, Avolio B, And Avey J. Positive Psychological Capital: Measurement and Relationship with Performance and Satisfaction [J]. *Personnel Psychology*, 2007, 60(3): 541-572.
- [2] 万娟, 齐玉. 心理资本在护理领域的研究现状及展望[J]. *蚌埠医学院学报*, 2015, 40(2): 278-280.
- [3] 骆宏, 赫中华. 466名护士心理资本与职业倦怠及离职意愿的关系[J]. *中华护理杂志*, 2010, 45(10): 853-854.
- [4] 张轩辉. 大学生心理资本与职业决策效能感、职业倾向的关系研究[D]. 广州: 广州大学硕士论文, 2012.
- [5] 赫中华. 护士心理资本问卷的修订及其应用[D]. 杭州: 浙江理工大学, 2011.
- [6] 骆宏, 赫中华. 心理资本问卷在护士群体中应用的信效度分析[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(9): 853-854.
- [7] 赵晓蒙. 就业资本对城乡高职生就业质量的影响研究[D]. 广东技术师范大学, 2019.
- [8] 武传伟, 吴翌琳. 大学生积极心理资本与就业压力关系调查分析[J]. *调研世界*, 2018, 12(21): 19-22.
- [9] 陈曦. 大学生初次就业质量评价及影响因素研究[D]. 武汉: 华中农业大学硕士论文, 2011.

(责任编辑:靳瑞霞)

【教育创新研究】

“以疾病为中心”的混合式学习在病理学教学中的应用

常晓宾¹, 郭 琚¹, 赵淑敏²

(1. 新乡医学院三全学院病理学教研室, 河南 新乡 453003; 2. 新乡医学院三全学院生物与基础医学实验教学中心, 河南新乡 453003)

摘要: 以疾病为中心的病理学混合式学习模式, 是一种以临床小病例为主, 以学生线上、线下自主学习为途径, 通过学生解决临床问题实现授课目标的学习模式。该模式的实施能够增强学生学习能动性, 促进学生医学知识的融合, 有效建立临床医学思维, 为学生临床知识的学习奠定坚实基础。

关键词: 以疾病为中心; 混合式学习; 雨课堂; 爱课程

中图分类号: G642.0

Disease - oriented blended learning in pathology teachingCHANG Xiao - bin¹, GUO Jun¹, ZHAO Shu - min²

(1. School of Basic Medicine, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000; 2. Experimental Teaching Center of Biology and Basic Medicine, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000)

Abstract: Disease - oriented learning model is a new mixed learning model in pathology, which is based on small clinical cases, combining online and offline self - learning methods to achieve teaching goals by solving clinical problems. The model can enhance students' learning motivation, promote the incorporation of medical knowledge, effectively establish clinical thinking, and lay a solid foundation for students' clinical knowledge learning.

Key words: disease - oriented; blended learning; rain classroom; icourse

混合式学习 (Blended Learning) 是将多种学习模式相结合的一种高效学习模式, 它将面对面学习、在线学习和 PBL (Problem - Based Learning) 教学有机融合, 不仅能够发挥教师的引导作用, 而且能够培养学生自主学习的能力, 激发学生学习的主动性, 显著提高教学质量和教学效果, 利于学生对医学知识的掌握与融合^[1-3]。在目前新冠疫情期间停课不停学的教学形势下, 结合新乡医学院三全学院的实际情况, 本教学团队设计了以疾病为中心的病理学混合学习模式, 并依托腾讯课堂和雨课堂等智慧教学平台, 在 2018 级临床医学专业 1 班和 2 班中进行了探索式实施, 取得了良好成效。现将该学习模式的实施情况总结如下。

1 课前准备

根据我院学生实际情况, 筛选出“爱课程”国家级优秀教学资源吉林大学《病理学》(网址: http://www.icourses.cn/sCourse/course_3393.html) 向学生和各任课教师进行推送, 要求师生必须进行全

统地学习, 并完成以下任务。

1.1 教师

(1) 在系统学习课程的基础上结合执业医师考试大纲制定出适合我院学生的《病理学》教学目标, 教学大纲以及电子教案。

(2) 梳理总结各章节重、难点以及执业医师考试常考知识点, 并在每个知识点设置相应问题。

(3) 将各知识点以问题的形式通过雨课堂提前发布至学生端, 使学生在网课学习时有所侧重。

(4) 通过雨课堂在线测试了解学生线上学习的成效, 根据学生在线测试成绩和反馈问题, 确定腾讯课堂直播授课内容, 并对共性的问题设置课堂习题, 反复强化学生对该知识的理解。

(5) 搜集各章节典型病变标本, 均配以正常组织或器官的图片, 以实现学生的对比学习, 加深对该病变特征的理解, 并将重点标本制作成 1~3 min 的微视频重点讲解病变特征以完成该标本的教学任务, 简单介绍该疾病的病因和临床表现, 以拓展学生视野, 使学生碎片化的医学知识得以融合。

收稿日期: 2020 - 08 - 28

基金项目: 河南省医学教育研究项目 (WJ1x2018120); 新乡医学院三全学院教育教学改革研究重点项目 (200705)。

作者简介: 常晓宾, 男, 硕士, 讲师, 研究方向: 应用型医学人才的培养, E-mail: 13512044@sqmc.edu.cn。

通讯作者: 赵淑敏, 女, 硕士, 教授, 研究方向: 应用型医学人才的培养, E-mail: 1013178092@qq.com。

(6)收集整理用于各章节教学的临床小病例,在学习中逐步培养或强化医学生的临床医学思维,为学生学习临床医学课程奠定坚实基础。

(7)挖掘各章节的思政元素,积极开展思政课堂,引领医学生树立正确的价值观,培养他们强烈的社会责任感、社会公德及良好的职业道德,增强民族自信和文化自信,提升爱国主义意识情怀。

1.2 学生

(1)学生在学习网课(吉林大学《病理学》)前必须通过雨课堂了解各章节的学习任务,清楚各章节重、难点和执业医师考试常考知识点,要带着问题去学习。

(2)学生系统学习病理学后,必须在限定时间内通过雨课堂完成设置的在线测试,试卷构成包括单项选择题(参照执业医师考试真题,以A1型、A2型单项选择题为主)、名词解释、简答题、论述题或者病例分析,分别占试卷构成的60%、10%、20%和10%,囊括各章节课授课重点、执业医师考试常考知识点。

(3)各小班学生按照任课教师的要求分成小组(6~8人/组),选出组长。组长协助任课教师完成各项学习任务,如督促组内成员及时进行线上学习、在线测试以及病例讨论等。

(4)各小组实行组内互助,确保组员能够利用PPT或WPS等软件,通过雨课堂或腾讯课堂进行课堂发言和知识分享。

总之,在课堂教学之前,师生互相配合,以网络平台(包括QQ、微信或雨课堂等软件)为传递媒介,敦促学生完成自主学习,提高在线授课效率。

2 课堂教学

在课堂中,学生为主体,课堂从“以教为主”转变为“以解决问题为主”,主要措施如下。

2.1 教师

(1)根据学生对课前学习任务的完成情况,梳理总结知识点,在腾讯课堂以解决问题的形式进行直播授课。

(2)引导学生分享病例分析结果及组内讨论的依据等。

(3)鼓励学生分享相关学科的知识点,有意识培养学生医学知识的整体性、完整性。

(4)课堂内在线测试,以主观题为主,包括识图题和综合性问题。识图题主要考查学生对本节课重点内容的理解,反映学生在线学习成效;综合性问题则考查学生对医学知识的融合程度,最后教师根据学生的总体情况,进一步讲解和归纳,提升学生对多

学科医学知识的融合。

(5)教师通过腾讯课堂的相关功能(如答题卡、举手等)记录学生参与讨论、测试以及分享知识点的得分情况,并向学生及时反馈,以督促学生完成各项学习任务。

2.2 学生

上课学生应积极参与讨论、发言,认真完成课堂学习任务。

总而言之,在课堂教学过程中,本教学团队以腾讯课堂为主,雨课堂为辅,多手段、多层次引导和培养学生自主学习能力。

3 课后强化

主要是巩固和拓展知识,教师根据学生知识掌握情况,设置学习任务。

3.1 教师

(1)针对学生学习知识的薄弱环节,设计课后习题加以强化。

(2)针对学生学习优秀环节加以鼓励,激发和提升自主学习兴趣。

(3)通过批改学生作业,了解学生对课程理解的准确程度。

(4)解答学生在学习中遇到疑难问题,积极引导探索解决问题方案。

(5)反思教学过程改进教学措施。

3.2 学生

(1)完成学习任务。(2)拓展知识。(3)积极参与组内成员互助,组间成员探讨的学习交流活动。(4)总结学习所遇问题,提出预解决问题方案,后向老师寻求验证或帮助。

4 考核方案

“以疾病为中心”的病理学混合式学习是在疫情期间设计的融合性课程,该课程的考核具有自身的特点。总体来讲,学生在线学习情况占病理学最终考核总成绩的50%,主要包括以下两方面。

4.1 学生线上自主学习成绩构成

学生考勤占5%,在线学习时长占5%,教学任务完成情况占10%,在线自测占10%,课程作业占5%,小组讨论及互评占10%,分享相关学科知识点占5%,共计50%。

4.2 学生线上学习成绩学校评估

学生开学到校后,由学校组织学生进行在线学习内容考核占在线学习成绩的50%。

5 资源建设

本教学团队为应对该融合性课程的实施及满足

学生学习的需要,在雨课堂和QQ群等网络平台构建了丰富的教学资源,包括学习大纲、课件、微视频、标本库、临床小病例以及习题库等版块。

其中,课件类教学资源除了本教学团队制作的课件外,共引用其他相关学科课件百余套,如人体解剖学、组织学与胚胎学、生理学、药理学以及临床诊断学等相关学科,保障选课师生对相关学科知识的基本需求。微视频类教学资源主要是本教学团队根据执业医师考试大纲制作的重点知识讲解和重点标本的介绍。标本库主要涉及病变和正常组织、器官标本以及部分临床检验正常数据等。

6 学生学习情况

“以疾病为中心”的病理学混合式学习是一门创新型课程,教学运行数据尚待完善,以2018级本科临床专业1-2班为例,共计70人。从以下几方面阐述该课程模式运行情况。

6.1 学生学习任务完成情况

本课程运行的最大特点是借助爱课程平台国家优秀教学资源,来实现本校的病理学教学目标,完成病理学的教学任务。此运行模式,一方面促使本校师生吸收校外优秀教学资源,取长补短;另一方面能够促使本校师生集中精力和教学资源优势开展“以疾病为中心”的学习模式,促进学生医学知识的融合,锻炼学生的临床思维能力。但是,此教学运行模式最大的欠缺是不能及时查看学生爱课程在线学习

情况,不能及时掌控学生学习效果。为此,本教学团队通过雨课堂设置了课前测试以了解学生爱课程资源学习情况。通过雨课堂在线测试成绩来间接反映学生自主学习的效果,主要分为3种情况:未完成在线学习任务(在线测试成绩 <60);完成部分在线学习任务($60 \leq$ 在线测试成绩 <80);完成全部在线学习任务($80 \leq$ 在线测试成绩 ≤ 100)。本次调查结果显示2018级本科临床专业1-2班共计70人,全部参与课前在线测试,如图1所示。

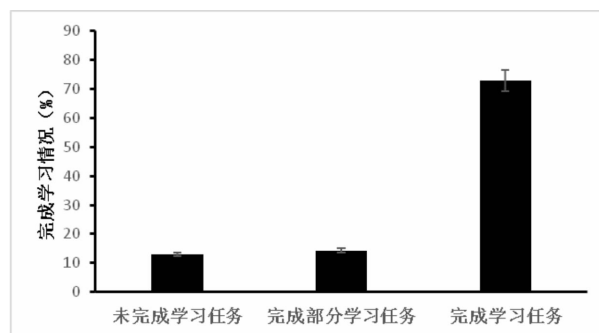


图1 学生学习任务完成情况

6.2 学生对混合式课程网上学习的满意度调查

为更好地建设该课程,对70名参与此混合式学习的学生进行满意度调查,该调查问卷主要包括学生对授课模式、能力提升等方面的评价。调查结果显示,“以疾病为中心”的混合式学习,能够提高教学效果,增强学生自主学习能力,提升学生对医学知识的学习兴趣,锻炼学生临床医学思维。结果见表1。

表1 “以疾病为中心”混合式学习模式的满意度调查

题项维度	题项描述	满意 (%)	基本满意 (%)	不满意 (%)
授课模式	资源建设	83.3	11.1	5.6
	适应程度	66.7	30.6	2.8
	腾讯课堂直播效率	44.4	36.1	19.4
	与传统相比满意度	70.8	15.3	13.9
	临床知识拓展情况	34.7	22.2	43.1
	课堂思政的实施	55.6	34.7	9.7
	提升兴趣	38.9	33.3	27.8
能力提升	培养自主学习能力	51.4	43.1	5.6
	锻炼临床思维能力	86.1	11.1	2.8
	加强团队合作意识	76.4	16.7	6.9
	提升学习成就感	83.3	9.7	6.9

6.3 在线测试成绩分析

6.3.1 在线测试成绩 学生在线测试成绩显示,以疾病为中心的混合式学习模式能够高质地完成病理

学教学任务,70名学生中,成绩优秀的学生有48名,优秀率为68.6%。见图2。

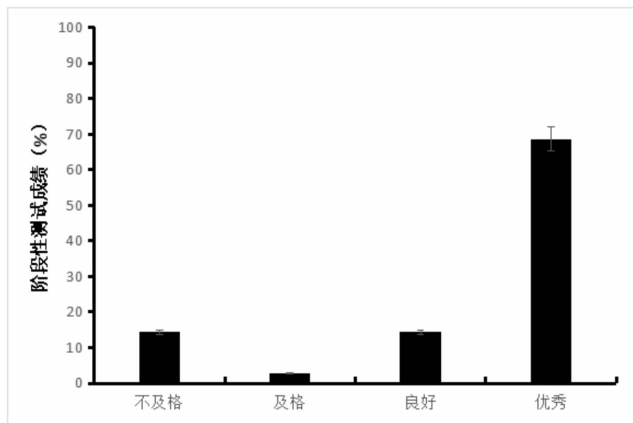


图2 学生在线测试成绩分布情况

6.3.2 影响在线成绩的相关因素 对学生各项学

表3 影响学生学习成绩的主要因素分析

项目	未标准化偏回归系数	未标准化标准误	标准化回归系数	t	P
课前学习情况	0.259	0.116	0.342	2.231	0.029
病例讨论情况	0.644	0.106	0.575	6.097	0.000
课堂学习情况	-0.084	0.092	-0.138	-0.913	0.356
课后作业成绩	0.034	0.068	0.058	0.493	0.624

7 设计分析

“以疾病为中心”的病理学混合式学习模式,是本教学团队在培养应用型医学人才基础上设计的创新型医学课程。它以临床小病例研讨为基础,以疾病病变特征为突破点,以解析临床问题为核心,集中教学优势力量,引导学生探索式、分享式学习,有效促进了学生医学知识融会贯通的学习模式。该学习模式的有效实施能够促进学生加快建立临床医学思维,为临床学习提供有力保障。

本次调查结果显示,积极高效地完成课前学习,课中查漏补缺以及有效的组内讨论答疑和知识分享是提高学习成绩、优化学习效率的重要途径^[4-5]。学生成绩分析显示,临床病例讨论情况,是影响学生成绩最主要的因素,高效的分析讨论能够促进学生医学知识的掌握,融会贯通。由此可见,“以疾病为中心”的混合式学习,能够有效提高学生学习成绩,提升教学效果^[6-7]。“以疾病为中心”混合式学习的核心是临床病例的研讨,实现手段是自主学习,因此,此学习模式的实施除了对任课教师提出较高的要求外^[8-9];对学生的要求也相对较高如,学生要具备相关学科的基础知识,较强自控能力,自主学习意识等等^[10]。

然而,本调查结果暴露部分学生自主学习意识有所欠缺,不能有效完成各项学习任务,未能取得理想的教学效果,主要表现为以下几方面:(1)课前未能有效进行线上学习,基础知识掌握不牢,知识点理解偏差,不能有效挖掘深层知识点,致使各项成绩较差,易引起学习烦躁、积累厌学情绪。(2)课后部分

习情况进行线性回归分析发现,学生的课前学习情况、课堂学习情况、病例讨论情况以及课后作业成绩与学生学习成绩呈正相关,其中病例讨论情况与学生学习成绩最相关,见表2。

表2 影响学生学习成绩的因素分析

项目	n	r	P
课前学习情况	70	0.660	0.000
课堂学习情况	70	0.385	0.001
病例讨论情况	70	0.667	0.000
课后作业成绩	70	0.395	0.001

多元线性回归分析显示,学生课前自主学习情况和病例讨论情况是影响学生学习成绩的主要因素,见表3。

学生沟通能力不足,缺乏成员间学习交流,以致自身知识面狭窄,严重阻碍医学知识的融会贯通。(3)学习态度不端正,在学习过程中存在抄袭他人观点或作业现象,缺乏自主探讨问题意识和能力。(4)基础医学知识薄弱,疾病的发生演变是在正常形态机能基础上演进而来的,若基础不扎实,必然严重阻碍后续医学课程的学习,极不利于学生临床医学思维的培养及加强。

针对以上情况,本教学团队在授课过程中进行了多次授课方式修整,如:①在授课过程寻求多方协作(教师方、学生管理处、学生方等)加大力度督促学生完成课前学习,引导学生组内讨论答疑,增强激励措施推行相关学科知识分享,促进医学知识融会贯通。②精简课前学习任务,缩减课堂教师授课时间,集中课堂优势激发学生知识辩论,查漏补缺,以确保学生知识的完整性。③多方面、多层次、多手段强化学生自主学习意识,提升学生线上线下学习效果。④多途径、多方式开展课外兴趣学习,如开展健康知识小讲座,推荐医学慕课以及医学相关公众号等吸引学生学习兴趣,激发学生学习能动性。

除此之外,作为教师应不断提升自我,加强多学科知识的学习和积累,努力掌握现代化教学技术,如慕课的制作、交互式多媒体的制作以及线上虚拟实验室的开放与使用等,以适应现代化、融合性、混合性教学的要求^[11-12]。

总之,在目前疫情特殊期间,师生应通过网络平台互相配合,互相学习,共同努力高效高质完成教学任务,为国家医学教育献上一份满意答卷。

参考文献:

- [1] 王帅国. 雨课堂:移动互联网与大数据背景下的智慧教学工具[J]. 现代教育技术, 2017, 27(05): 26-32.
- [2] 李逢庆. 混合式教学的理论基础与教学设计[J]. 现代教育技术, 2016, 26(09): 18-24.
- [3] 任军. 高校混合式教学模式改革推进策略研究[J]. 现代教育技术, 2017, 27(04): 74-78.
- [4] 田野, 李新喜, 杨镇玮, 等. 案例微课引导下的翻转课堂在血管外科教学中的应用[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(23): 42-45.
- [5] 刘艳辉, 孙皓天. PBL 和 TBL 模式在实验教学中的应用[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(21): 20-22.
- [6] 崔建娇, 史际华, 张雨坤, 等. 以疾病为导向多项目联合检测的教学探讨[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(15): 48-50.
- [7] 马燕, 吴南楠, 张宁, 等. 以器官系统为基础、以疾病为中心的临床教学方法研究[J]. 继续医学教育, 2016, 30(04): 56-57.
- [8] 邢丽丽. 基于精准教学的混合式教学模式构建与实证研究[J]. 中国电化教育, 2020(09): 135-141.
- [9] 沙景荣, 看召草, 李伟. 混合式教学中教师支持策略对大学生学习投入水平改善的实证研究[J]. 中国电化教育, 2020(08): 127-133.
- [10] 张国培. 论“互联网+”背景下的雨课堂与高校教学改革[J]. 中国成人教育, 2017(19): 94-96.
- [11] 牛超群. 高职院校信息化教学现状分析[J]. 教育理论与实践, 2020, 40(15): 24-26.
- [12] 卢丽华, 孙新洋. 教育信息化背景下高校教师教学能力的提升[J]. 教育现代化, 2019, 6(44): 78-80.

(责任编辑:高姿)

基于虚拟仿真实验平台的组织学与胚胎学实验线上教学应用探索

魏慧平, 周薇, 刘晨曦, 汪旭, 韩金珠, 李勇莉

(新乡医学院三全学院基础医学院, 河南 新乡 453003)

摘要: 新冠肺炎疫情下,为响应“停课不停学”的号召,全国上下开启了线上教学模式。探究虚拟仿真实验平台应用于远程开展实验的教学效果是大势所趋。本文从虚拟仿真平台应用到组织学与胚胎学实验的教学设计、教学效果、存在问题等几个方面提出自己的浅见,旨在为广大的教学改革工作者提供参考。

关键词: 虚拟仿真实验平台;组织学与胚胎学;教学改革

中图分类号: G642

E-learning and teaching of Histology and Embryology based on virtual simulation platform

WEI Hui-ping, ZHOU Wei, LIU Chen-xi, WANG Xu, HAN Jin-zhu, LI Yong-li

(School of Basic Medicine, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003)

Abstract: Duo to the outbreak of COVID-19 and in response to the call of “suspending on-campus events not learning events”, online teaching was launched all over the country. It is the general trend to explore the teaching effect of virtual simulation experiment platform on remote experimental teaching. Some suggestions was proposed from teaching design, teaching effect and existing problems in the application of virtual simulation platform to Histology and Embryology experiments, in order to provide reference for the majority of teaching reform workers.

Key words: virtual simulation platform; Histology and Embryology; teaching reform

自 2013 年国家教育部高教司下文在全国构建国家级虚拟仿真实验教学中心以来,虚拟实验仿真教学在医学高等院校的应用研究也逐渐成为一个热点^[1]。组织学与胚胎学实验可以加深学生对理论知识的理解与运用,锻炼学生将二维切片还原为三维图像的能力,增强学生对胚胎发育过程的理解,是组织学与胚胎学教学中的重要组成部分^[2]。将虚拟仿真实验平台、QQ 直播、优慕课学习平台应用于组织学与胚胎学课程中,使实验教学不再受到时间、空间和地点的限制,实现了移动学习,对改革实验教

学模式、提升教学质量等有着重要作用。

1 教学设计

新冠肺炎疫情下,本课题组全面开展了组织学与胚胎学线上理论及实验教学。为保证能够达到教学大纲所要求的效果,经过个人设计、集体讨论、专家评测 3 个阶段,对实验课程做出如下教学设计。

1.1 教学内容分析

组织学与胚胎学实验具有内容抽象、不易理解,长期使用显微镜观察切片体验感差,不易理解胚胎

收稿日期:2020-04-19

基金项目:2020 河南省医学教育研究项目-基于虚拟仿真平台在组织胚胎学实验课程开展混合式教学的应用探索(wjlx2020315)。

作者简介:魏慧平,女,硕士,讲师,研究方向:组织学与胚胎学,E-mail:545592371@qq.com。

动态发生的过程这些缺陷。将虚拟仿真实验平台应用于本课程,学生可以充分获取虚拟环境所蕴涵的各种空间信息,对提高专业知识、激发学习兴趣、增强学习体验具有重要意义。同时,由于本课程的操作性不强,虚拟实验平台基本可以在保证教学效果的同时完成全部教学任务。

1.2 教学目标

(1)学科知识和能力目标。能够识别并描述切片标本中不同细胞、组织和器官的微细结构和功能;能够理解并描述胚胎发育过程中结构的动态演变;能够将二维平面的图片还原为三维立体结构。

(2)通用技能。主动学习和运用学科知识,不断提高自学能力和终身学习能力;善于和同学及老师沟通,勇于表达自己的观点。

(3)态度和价值观。有明确的学习目的、自信自强的信念、主动刻苦学习的精神、有效的学习方法、不断总结反省,自我完善。

1.3 教学平台

教学过程中充分结合优慕课、QQ 群及形态学虚拟仿真实验教学平台的优势,同质等效地完成组织学与胚胎学实验教学。

1.4 教学过程

基于虚拟实验平台,旨在探索将移动学习与混合式教学理念有机融合,本课题组设计并实施“以学生为中心”、变革教与学的方式,以学生自主学

习、碎片化学习为主的线上实验教学。

课前:教师提前一周将预习任务、教学视频、微课及课件发送给学生,学生提前预习相关内容。

课中:使用 QQ 群课堂进行在线直播,不再进行传统讲解,而是引领学生使用医学形态学虚拟平台进行个性化、自主地学习。同时,加强课堂监控,督促学生完成学习。学生自主观察时,教师进行辅导答疑。在课中加入随堂测验,实施过程化评价,及时关注学习效果,同时也能激发学习兴趣。增加课堂互动,促进师生交流及生生交流,实时关注学生反馈,对课堂进行动态调整,使课堂“活起来”。

课后:布置绘图作业,通过作业的批改及时了解学生对切片的理解程度。对优秀作业进行展示,激发学习兴趣。同时,调查学生的意见,不断完善教学设计。

课程中观察切片时联系临床与实际,融入思政元素,重视引导学生形成正确的价值观。课程实施过程中遵循教学生学、以学定教,重视学生个性发展,培养学生适应未来、适应社会的综合能力。

2 教学效果

选取 2019 级本科护理学专业 41 - 48 班共 264 名学生作为研究对象。对随堂测试及课后作业统计可见:83.3% 的学生随堂测试成绩在 60 分以上,61.2% 的学生随堂测试成绩在 80 分以上;86.2% 的学生课后作业成绩在 9 分以上(图 1)。

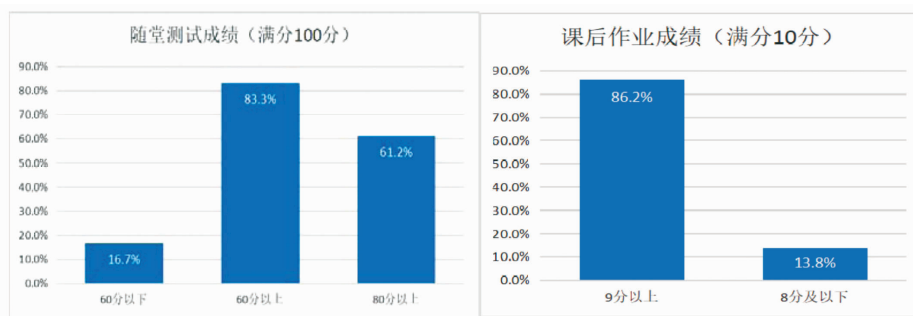


图 1 随堂测试及课后作业成绩

调查问卷结果显示,线上教学与传统教学相比具有更好的师生交互、课堂气氛、学习兴趣与学习效

果(图 2a);学生的自学能力、思考能力、提问能力、表达能力都获得了提高(图 2b)。

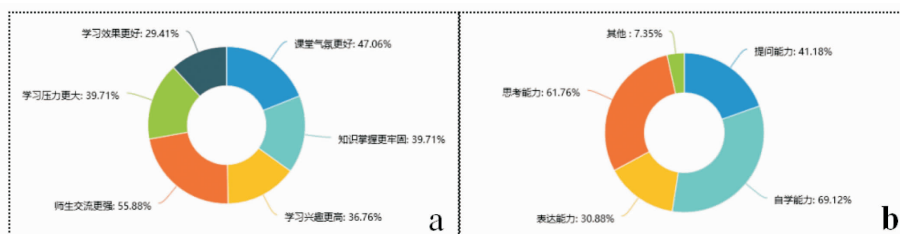


图 2 线上教学效果调查问卷结果 ($n = 68, \%$)

a 线上教学与传统教学的比较;b 线上教学对学生能力的提升

调查问卷结果显示,82.35%的学生认为使用虚拟平台更有利于理解切片整体结构;半数以上的学生愿意返校后继续使用线上模式学习本课程,也赞成将本模式应用到其他实验课程(图3)。

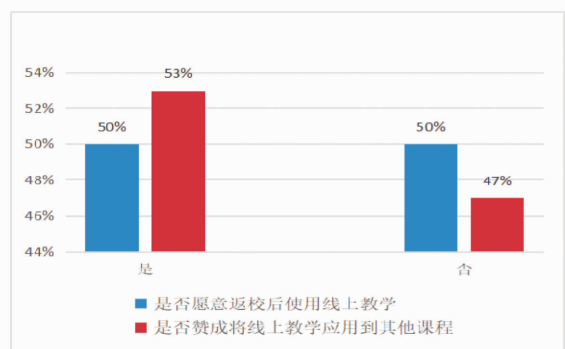


图3 线上教学模式满意度

通过对教学全过程的监控显示,学生能够完成预设目标,也掌握了自主学习的方法,综合素质得到提高,师生双方都在教学过程中不断反思、进步。

3 讨论

本课题组对组织学与胚胎学实验课的线上教学已经实施过半。从授课教师的课后反馈、学生的课堂表现及调查问卷结果显示,本教学模式具有以下几点优势:(1)“同质高效”地完成了线上教学。以混合式学习为教学理念,以移动学习为手段进行教学设计。学生自主完成课前学习;课中坚持以学定教,针对性的对学生提出的问题展开讨论;课后利用多个平台及时与学生进行沟通互动,达成了较好的教学效果。(2)虚拟仿真实验平台的应用更有利于学生理解器官、组织的整体结构。传统教学中,学生不易将部分切片图像与器官整体结构联系起来;具备典型结构的组织切片获取困难^[3];长时间在实验室使用显微镜观察切片容易引起不适感。而虚拟仿真实验平台的应用可以很好的解决这些问题,学生也可以随时随地使用手机进行切片观察,真正实现了移动学习。(3)学生多方面能力均有提高。根据调查问卷结果显示,学生认为线上课程的开展提高了自己多方面的能力,尤其是自学能力及思考能力。自古有言,“授人以鱼不如授人以渔”,教师不应当仅仅教会学生有限的专业知识,更应该传授学生的是学习能力。其次,学生的表达能力及提问能力也

得到了提高,这些综合素质对学生适应未来、适应社会是必不可少的。④提高了学生的学习兴趣。使用手机观看直播的方式,更符合当下的形势,也很容易被“00”后的学生接受,学生也可以更清晰的看到图片及教师的指示部位,有疑问也可以直接在讨论区发言,课堂气氛更好,师生交流更强,这些因素都使课堂更活跃,也提高了学习兴趣及学习效果。

在课程实施的过程中,也发现了线上教学模式中存在的一些问题。最主要的一点就是学生学习的自觉性不高。调查问卷显示,虽然只有10.29%的学生认为学习负担很重,但只有57.35%的学生能够完成教师布置的预习任务,也只有17.65%的学生每周使用虚拟仿真实验平台的时间能够达到1小时以上。学生不能按照教学设计进行“预习-自主观察-提出问题-讨论-完成作业-复习”这样的学习循环,势必会影响到学习效果。这提示我们还需要加强管控,同时也需要社会、学校、家庭、学习小组及个人等多方面角度的督促。网络的不稳定性、远程沟通的距离感、长时间看手机的不适感、多门课程产生沉重的学习压力,这些也都是线上教学需要克服的问题。

4 总结

总而言之,组织学与胚胎学实验的线上教学模式有利有弊。但是,我们必须意识到基于移动终端的线上教学在以后的教学模式中必将占有一席之地^[4]。高校教师要敢于接受时代的挑战,通过合理的教学设计开展教学改革,使医学实验教学模式更加多样化。

参考文献:

- [1] 陈晓佳,郭金华,李林科.解剖学虚拟仿真教学平台的建设与展望[J].卫生职业教育,2018,(8):19-21.
- [2] 魏慧平,周薇,李勇莉,杨杰.基于开放教育理念的组学与胚胎学实验教学改革的探索[J].解剖学研究,2019,41(06):540-541.
- [3] 王健君,李晓敏,钟树志,彭彦霄,吴敏.组织学与胚胎学虚拟仿真实验教学平台的构建[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2019,28(02):191-193+196.
- [4] Kieran Walsh. Mobile Learning in Medical Education:Review[J].Ethiopian J Health Sci,2015,25(4):363-366.

(责任编辑:袁会峰)

疫情下民办应用型高校药物分析课堂教学改革研究

赵媛, 汪涵, 张玉超

(新乡医学院三全学院药学院, 河南 新乡 453003)

摘要: 疫情背景下的“停课不停学”对线上教学提出了迫切的需要, 在线教学迎来了机遇, 同时也面临诸多挑战。新乡医学院三全学院在积极抗疫的同时, 对所有课程进行线上教学。本文分析了疫情期间学生学习的特点。基于常见的线上教学方法和药物分析课程内容的特点, 从理论课、实验课以及考核方式等方面对课程进行了改革, 制定了“优慕课+爱课程+腾讯课堂+实验空间+线上答疑”的新教学方案, 对课程改革的结果进行调查和开学后线下考试验证显示, 上述教学方法是保证疫情期间药物分析课程教学质量的有效措施。

关键词: 疫情; 在线教学; 药物分析; 教学改革

中图分类号: G642.0

Teaching reform of Pharmaceutical Analysis in application oriented private colleges under epidemic

ZHAO Yuan, WANG Han, ZHANG Yu-chao

(School of pharmacology, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003)

Abstract: Under the COVID-19 epidemic, “stopping classes and not stopping learning” demanded the online teaching, which ushered in opportunities as well as challenges. Sanquan College of Xinxiang Medical University conducted online teaching when fighting against the epidemic. The characteristics of students’ learning during epidemic were analyzed in this paper; the theories, experiments and testing of Pharmaceutical Analysis were reformed based on common online methods and course features; a new teaching scheme of “uMOOC + iCourse + Tencent classroom + experimental space + online question answering” was developed. Investigation of the results of the curriculum reform and verification of off-line tests showed that the online teaching methods of interest were effective measures to ensure the teaching quality of Pharmaceutical Analysis during epidemic.

Key words: COVID-19 epidemic; online teaching; Pharmaceutical Analysis; teaching reform

2019年底武汉市爆发新冠肺炎疫情, 随后全国各地出现不同程度的蔓延, 在此情况下, 教育部发出“利用网络平台, “停课不停学”的倡议^[1]。传统的教学方式, 比如线下面对面课堂、随时提问、分组讨论等教学方法都无法进行^[2]。新乡医学院三全学院在积极抗疫的同时, 为了保证本科、专科、专升本各个层次的药物分析课程教学如期进行, 以我校在优慕课平台建立的药物分析线上课程资源为基础, 结合疫情特殊时期要求进行相应调整, 以保证药物分析教学的顺利进行。药物分析课程, 是药学药物制剂专业的一门重要的专业课, 是国家执业药师资格考试科目。我们的教学目标是培养学生具备高度的药品全面质量控制的观念以及相应的知识技能, 使学生能胜任药品研究、生产、供应和临床使用过程中的分析检验工作, 并具有探索解决药品质量问题的基本思路和能力^[3]。所以这门课程对药学、药物制剂专业学生执业能力的培养至关重要。作者就新冠肺炎疫情时期药物分析课程的教学改革进行了阐述, 以供其他同行指正或参考, 但在疫情防控期间,

如何有效保障居家学生线上学习这门课程的教学质量^[4], 对我们来说都存在很大的不确定性, 也是巨大的挑战, 我们对此进行了一些思考。

1 学情分析

《药物分析》的授课对象是本科三年级的学生, 并且是在三年级的第2个学期。首先在这个学期, 学生开始考虑考研的问题, 并且有一部分学生已经开始着手准备考研相关的课程的复习, 所以这个时期的学生通常都站在了人生的重要选择的第一个十字路口, 是考研还是工作, 所以对课程成绩的要求会有所下降, 而对以后与考研或者工作相关的更多的课程内容学习的挑战性和综合性能力的要求开始提高, 所以这时候就要求我们药物分析课程的任课老师能够将这门专业课程能更多地与考研或者以后实际工作能结合起来。疫情期间学生居家学习, 存在其他干扰因素, 学习主动性稍差, 居家学习氛围不足, 较难做到积极主动的自主学习, 根据以往正常线下教学的经验得知, 大部分学生能完成老师的要求,

收稿日期: 2020-10-09

基金项目: 河南省民办教育协会2020年立项项目-疫情下民办应用型高校药物分析课堂教学改革研究(HNMXL2020454)。

作者简介: 赵媛, 女, 硕士, 讲师, 研究方向: 天然产物分离分析, E-mail: 904576121@qq.com。

但是较少的学生能做到主动扩展相关知识点。另外通过调查汇总发现,一部分同学没有电脑或者电脑没带回家,另一些同学家里没有网络,需要借助流量进行学习,所以说无论是从学生的主观能动性上,还是客观存在的有可能出现的停电或者网络信号差的问题,这些都要求我们的网课必须是在手机端完成,都会在一定程度上影响到线上教学的效果,还要考虑到在特殊时期高风险地区的学生的对于疫情发展的紧张心理,还有一些同学对于线上学习的成绩的担忧,尤其是一些同学可能因为各种实际问题(流量费用、家庭环境等)无法常时间连续的进行网课的学习。这些种种存在问题都会影响到网课的正常开展和学习效果。

2 教学方法改革

在线上教学期间,根据我校对于线上教学的基本要求,药物分析各任课老师共同商讨药物分析课程线上教学期间的教学模式为直播每节课的重难点内容,对于直播时间不宜过长,40分钟左右,布置学生自主学习内容,经过筛选,选定中国大学慕课,爱课程(沈阳药科大学药物分析)和我校优慕课线上平台3个主要平台为学生主要自主学习的平台,另外对于每个章节,都有相应的练习题和测试题,同时每周一次集中答疑,课后对于学生的疑问,每个任课老师都是在看到学生信息的第一时间进行耐心细致的解答。对于这一教学模式,后续我们会总结线上教学期间的教学手段和教学效果,为以后的药物分析的课堂教学的改进提供理论和实战的经验^[5]。

药物分析课程线上开设了理论课的教学,对实验课的教学工作进行了前期的准备,学生自主学习药物分析实验课一些相关视频,掌握操作要点,熟悉操作流程,以便在开学后的正常教学周进行相关实验^[6-7]。

目前药物分析的线上教学结束,线下考试也已经完成,依据成绩分析,线上教学的效果良好,学生及格率在95%以上,个别班级可以达到百分百及格率,另外80分以上同学也在40%以上,大部分的同学都掌握了药物分析中典型药物分析的思路,由药物的结构推断药物所具有的理化性质,然后运用药物的理化性质对药物进行鉴别、检查和含量测定^[8]。

药物分析的线上教学方法最大的改变就是教学从“硬给”转变成“按需取”的方式,从根本上解决了学生的依赖心理,课程进行完全,根据我们课堂上的互动以及课前课后的交流,包括对学生的上课情况,满意度的调查得知,学生对我们目前的教学方式方

法给予了比较高的评价,从各种测试和期末考试的结果来看,学生的基础知识掌握也比较牢固,对于药物分析的学习思路已经可以轻车熟路的进行,也可以对简单药物进行分析方法的初步设计,另外课堂上同学们积极与老师互动,使课堂气氛活泼热情,课后依旧有很多同学对于有疑惑的知识点与任课教师沟通解决,课程整体运行情况良好,师生满意度良好^[9]。

对于药物分析实验课程,我们进行了线上实验课程相关重要理论知识的集中讲解,并筛选了大量的实验操作的相关视频和网站,这些资源均是手机端就可以进行学习的,在正常开学之后,对于实验操作技能的训练,安排在正常教学周内有序进行,在学生掌握理论要点的基础上进行技能操作的强化。

3 考核方式的改革

在线上教学的学期,药物分析课程的考核方式也进行了相应的改革。原本的考核方式为期末成绩80%、实验考试10%、平时成绩10%,在线上教学期间,根据线上教学的特点,学生自主学习内容较多,为了一定程度上加强学生学习的督促作用,在每个章节都安排了测试题,并且期中还有一次集中的考核,另外为了加强对于药物分析课程整体质量分析思路的掌握,还安排了典型药物质量分析的初步设计,所以最终的考核成绩占比为期末考试60%、平时测试10%、设计作业10%、期中测试10%、提问和考勤10%。这样的考核方式无形中就有一部分重心放到了平时,督促同学们在每个章节都能保质保量的把自主学习的内容按时学完。当然这样的考核方式也存在一定的不足之处,就是没有把学生自主学习的学习时长统计进来,这是因为部分学生反映学习时长更新不及时,有的甚至学了好几遍,时长仍旧不更新,对于这种情况,通过验证,情况属实,考核方式中的学习时长不再作为考核依据,以保证考核的公平公正性^[10-11]。

4 结语

总之,在充分借鉴其他兄弟院校和其他课程的线上教学模式改革的经验,以及我校药物分析课程线上教学期间已经出现和潜在的问题,提出在疫情期间,基于网络资源的线上教学的教学模式的改革(教学内容进行改革,直播课程重难点)、授课形式进行改革(由传统的课堂面对面教学更改为线上教学)、考核形式的改革(由普通的作业变成线上测试和线上作业,有可能进行线上的期末考试)、实验教学改革(线上前期预习和准备,后期集中上课)、师

生交流改革(由面对面交流变为更多的线上沟通),无论多少改革,都是期望持续提高药物分析课程的线上教学的教学质量,为社会培养出合格的具备药物分析职业素养和职业能力的人才。

参考文献:

- [1] 王冬冬,王怀波,张伟. “停课不停学”时期的在线教学研究——基于全国范围内的33240份网络问卷调研[J]. 现代教育技术,2020,30(03):12-18.
- [2] 卢友志,王军正. 地方院校《无机化工生产技术》课程改革与实践[J]. 化工管理,2019(25):9-10.
- [3] 杭太俊. 药物分析. [M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2016:3.
- [4] 蒋彩云,钱廷仙,杨爱萍. 基于疫情背景下的《药物分析》在线教学探索[J]. 广州化工,2020,48(18):143-145.
- [5] 朱丹,陈滕,徐锋. 药物分析的教学改革探讨[J]. 广东化工,

2018,45(15):233-237.

- [6] 秦晶晶. 基于OBE教育理念下的药物分析课程教学改革[J]. 科技创新导报,2020,17(03):188-189.
- [7] 赵海燕,于涛,孙华. 基于学习通和钉钉直播的线上混合教学的探索与实践——以“配合物的价键理论”为例[J]. 大学化学,2020,35(05):152-157.
- [8] 郝朋,马瑞欣,石常省,唐利刚. 以直播为特征的混合式教学设计与实施[J]. 高教学刊,2020,(15):10-13.
- [9] 彭志平. 以学为中心的高分子化学线上教学实践[J]. 大学化学,2020,35(05):184-190.
- [10] 陈晓静,沈军波. 药物分析课程教学改革与学生创新能力培养的分析与研究[J]. 科技风,2020,(14):76-84.
- [11] 董钰明,杨法荣,刘晖,王兆彦,陈娟. 网络环境下基于慕课的药物分析学PBL教学模式研究[J]. 药学教育,2020,36(02):52-57.

(责任编辑:廉添添)

微课在诊断学心电图教学中的应用

杜晨旭, 衣志爽, 孙允芹

(新乡医学院三全学院临床学院,河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 探讨将微课运用到诊断学心电图教学中的应用效果。**方法** 60名临床专业的学生随机分为两个班,每班30人,实验组采取微课结合传统教学,对照组采取传统教学法。教学方法评估采用理论考核和问卷调查的方式。**结果** 实验组的考试成绩总分高于对照组的考试成绩总分,差异有统计学差异($P < 0.05$)。问卷调查结果显示实验组学生对结合微课的教学模式比较满意。**结论** 结合微课进行心电图教学可有效提高医学生对心电图的学习兴趣及学习效果。

关键词: 微课;心电图;教学效果

中图分类号: G642.0

Microclass teaching of electrocardiography in Diagnostics

DU Chen-xu, YI Zhi-shuang, SUN Yun-qin

(School of Clinical Medicine, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003)

Abstract: **Objective** To explore the application effect of microclass in electrocardiography teaching of Diagnostics. **Methods** 60 clinical medicine students were randomly divided into the experimental group ($n = 30$, given microclass + traditional teaching methods) and control group ($n = 30$, given traditional teaching methods). The students were scored using the unified examination and questionnaire score. **Results** The test scores of experimental group were higher than those of the control group in the ECG examination ($P < 0.05$). The questionnaire showed that the students in the experimental class were satisfied with microclass teaching methods. **Conclusion** Microclass combined traditional teaching methods can improve learning interest and learning effect on ECG.

Key words: microclass; electrocardiography; teaching effect

诊断学心电图部分基础理论抽象难懂,需记忆的数值众多,心电图教学质量低的现象长期存在。微课是基于教学实践要求,以教学视频为主要载体,以新课标为标准,针对某个教学环节或知识点设计开发的一种新型网络课程资源。最早在2008年时

美国新墨西哥的戴维·彭罗斯提出了微课程的概念,我国最早由广东省教育局胡铁先生在2011年将其引入教育体制。因微课具有时间短、主题单一、结构完整、重点突出等特点,越来越多的被应用于教学活动中。本研究将微课运用到心电图教学中,与传

收稿日期:2020-08-12

基金项目:河南省医学教育研究项目(项目编号:Wjlx2018122)。

作者简介:杜晨旭,女,硕士,助教,研究方向:医学教育,E-mail:316846135@qq.com。

统讲授法做比较,以探究微课在诊断学心电图教学中的应用。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选择新乡医学院三全学院大三三年级 60 名本科临床医学专业学生为研究对象,两班学生在入学成绩、年龄等方面的差异无统计学意义。两组采用教材均为人民卫生出版社出版的卫生部“十二五”规划教材《诊断学》第九版(万学红主编),使用相同的教学大纲和实验指导,课堂授课教师、总教学时数、教学进度、考试形式均一致。

1.2 研究方法

将研究对象按照随机数字表,随机分为两个教学班,每班 30 名学生,一个班为对照组,采用传统教学模式,另一个班为实验组,采用微课加传统教学模式进行探究式的学习。

1.2.1 制作微课 组织骨干教师查阅相关资料,制作与心电图相关的微课,力求内容浅显易懂,生动有趣。

1.2.2 课上 对于实验组学生,教师在课堂上通过播放微课视频结合相关理论进行讲解;对于对照组学生,教师在课堂上仍然采用传统授课模式,不播放微课视频。

1.2.3 课后 要求实验组学生在碎片化时间利用微课来进行复习,对照组学生按照传统方法复习。

1.3 教学方法评估

1.3.1 理论考核 心电图课程结束后进行统一考试,试题由第三方出题,两组学生采用标准化机读试卷,题型均为选择题,考试内容包括房室肥大(3 道题分别为左心房肥大,左心室肥厚,双室肥厚)、心

肌梗死(1 道题)、心律失常(6 道题分别为窦性心动过缓,交界性早搏,室性心动过速,心房颤动,完全性右束支传导阻滞,二度一型房室传导阻滞),共 10 道题,每道题 4 分,满分 40 分。

1.3.2 调查问卷 对实验组学生进行问卷调查,问卷内容主要包括:是否喜欢利用微课进行心电图学习,心电图微课内容最重要的是趣味性还是便于对知识点的理解及记忆,利用微课进行心电图学习是否增加了学习兴趣及对知识的理解度等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两组比较的独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 理论考试成绩

实验组与对照组均为 30 人,对照组学生考试成绩总分为 28.8 ± 6.67 分,实验组学生考试成绩总分为 32.4 ± 5.69 分。与对照组的学生考试成绩总分比较,实验组的学生考试成绩总分较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 问卷调查结果

根据问卷调查结果可知,70% 的学生喜欢利用微课进行学习,70% 的学生认为心电图微课最重要的是便于对知识点的理解及记忆,比例高于 46.7% 认为心电图微课最重要的是趣味性的学生。63.4% 的学生认为微课能够提高学习心电图的兴趣,80% 的学生认为微课能够增加其对知识的理解度,并且认为此次课上播放的微课增加了学习兴趣及对知识的理解度(比例分别是 73.4% 和 76.7%),见表 1。

表 1 实验组问卷调查结果(%)

	一般	同意	不同意	非常不同意
您喜欢利用微课进行心电图学习	26.7	70.0	3.3	0
您认为心电图微课内容最重要的是趣味性	46.7	46.7	6.6	0
您认为心电图微课内容最重要的是便于对知识点的理解及记忆	30.0	70.0	0	0
您认为利用微课进行心电图学习能够增加您的学习兴趣	33.3	63.4	3.3	0
您认为利用微课进行心电图学习能够增加您对知识的理解度	20.0	80.0	0	0
您认为课上播放的心电图微课能够增加您的学习兴趣	23.3	73.4	3.3	0
您认为课上播放的心电图微课能够增加您对知识的理解度	20.0	76.7	3.3	0

3 讨论

心电图涉及学科较多,包括生理学、物理学、解剖学等内容,其中与心电图产生原理相关的内容更是复杂难懂。不仅让初学者困惑不解,涉及多科目的授课内容对授课教师的要求更高,部分院校甚至

难以达到这个要求。这样很多医学生提到心电图都想“知难而退”“见图色变”。传统的填鸭式授课方法,很难提高学生学习的兴趣,已经不适应当前医疗教育的发展,只有突破传统的教学方法,结合多种新型教学方法帮助学生理解记忆学习心电图^[1-2]。

微课具有主题单一、重点突出、结构完整等特

点,将其运用到心电图教学中,一方面有趣的微课能够吸引学生们的兴趣,提高其学习的积极性,另一方面微课能够帮助学生们增加其对知识的理解及记忆。

本次微课制作的内容包括心电图的产生原理、房室肥厚、期前收缩、房扑房颤等。心电图的产生原理以动画形式生动地展示了除极、复极,心电向量、投影等内容,展示了电活动是怎样变成曲线图形的。对比枯燥复杂的文字,让学生们更容易明白心电图的产生原理。此外,心律失常作为心电图的一个重难点内容,更是临床常见的症状,是本次微课制作的一个重难点。心脏特殊传导系统包括窦房结、心房传导束、房室交界、房室束和末梢浦肯野纤维网,在期前收缩的微课制作中,讲了一个孙悟空大闹天宫的故事,把最高领导者窦房结类比为玉皇大帝,正常情况下天庭由玉皇大帝掌控发放命令,文武百官按照官职大小依次接受命令各司其职。“异己分子”孙悟空出现抢夺了玉皇大帝的领导权,“假传旨意”,从而产生了期前收缩。这些形象生动的动画,熟悉的类比,很容易吸引学生们的目光,微课一播放就发现课堂气氛顿时活跃起来,再加上老师的讲解,

能够取得不错的教学效果。从调查问卷的结果看,实验组的大部分同学都认为本次制作的微课能够增加其学习的兴趣,增加其对知识的理解度。说明此次制作的微课质量是比较高的,得到了大多数学生们的满意。

从理论考试成绩看,与对照组的学生考试成绩总分相比,实验组的考试成绩总分较高,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明将微课运用到心电图教学中,能够提高心电图的教学质量。

总之,将微课运用到心电图教学中,能够增加学生学习心电图的兴趣,增加其对知识点的理解和记忆,提高心电图的考试成绩,从而提高心电图教学的质量,值得在临床教学中推广。

参考文献:

- [1] 刘楠,陶凌,王海昌,等.物理诊断学心电图教学难点及原因初探[J].心脏杂志,2018,30(01):124-126.
- [2] 王欣,陈建斌,刘林,等.TBL结合LBL的联合教学模式在诊断学心电图见习教学中的运用[J].中国高等医学教育,2015(08):81-82.

(责任编辑:袁会峰)

基于 SPOC 的《药用植物学》课程翻转课堂教学模式探讨

钱慧琴,李彦灵,苏慧慧,周小丽

(新乡医学院三全学院药学院,河南 新乡 453003)

摘要: 为提高网络在线教育质量,《药用植物学》采用 SPOC 与翻转课堂相结合的教学模式,通过分析实施过程中存在的问题,提出相应的对策,最终实现保质保量的完成教与学的任务。

关键词: SPOC;翻转课堂;药用植物学;教学模式

中图分类号: G642

Flipped classroom teaching mode based on SPOC in Pharmaceutical Botany

QIAN Hui-qin, LI Yan-ling, SU Hui-hui, ZHOU Xiao-li

(School of Pharmacology, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan, 453003)

Abstract: In order to improve the quality of online education, Teaching of Pharmaceutical Botany was conducted by combining SPOC and flipped classroom. The corresponding countermeasures were put forward by analyzing the problems during teaching, and finally the quality of teaching and learning tasks were improved.

Key words: SPOC; flipped classroom; Pharmaceutical Botany; teaching mode

随着新型冠状病毒肺炎病毒的大面积爆发,全国高等学校新学期来临之际将面临严峻挑战。根据国家教育部的有关规定,各高等学校纷纷施行“停课不停教、停课不停学”,不得不告别传统教学课堂,把在线教育作为各高等学校重要的教育手段。这对于

教师和学生是一个全新的挑战。传统教学模式中,教师单方面灌输,学生只是被动接受学习知识,并不能完全将知识吸收内化。随着互联网的快速普及,加上新冠肺炎疫情,不管是主观还是客观原因,都不得不改变传统的教学模式。但是由于在线教育存在

收稿日期:2020-09-03

基金项目:河南省民办教育协会课题(HNMXL2020456);新乡医学院三全学院骨干教师项目(SQ2020GGJS05)。

作者简介:钱慧琴,女,讲师,硕士,研究方向:天然药物活性成分研究,E-mail:qianhiqina@163.com。

通讯作者:周小丽,女,讲师,硕士,研究方向:天然药物活性成分研究,E-mail:22436502@qq.com。

空间上的阻碍,教师无法真正掌控课堂,无法把握学生学习效果等一系列问题,因此,如何采用切实有效的教学方法以提高学生在线教育的学习质量是当前高等教育需要关注的重点。为了切实提高教学质量,新乡医学院三全学院药用植物学教学团队坚持以学生为主,充分调动学生学习的主动性,借助于中国大学慕课中小型私人在线课程(small private online course, SPOC)平台,《药用植物学》采用翻转课堂的教学模式实施在线教学,以期在有限的时间和无限的空间中保质保量提升教学效果,激发学生学习的热情。

1 基于 SPOC 的翻转课堂教学模式

1.1 SPOC 教学模式探究

2012年,大规模在线开放课程(Massive Open Online Course, MOOC)的提出使高等教育的出现颠覆性改革。它能够将来自世界上最好的教授的视频讲座可以传到网络世界的最远的地方^[1],这与传统课堂不同。传统课堂受到地域、时间、学校、教师、学生等条件的限制,而MOOC则不同,它具有开放性,任何人在任何地方只要对某门课程感兴趣,就可以通过网络自主学习。学生还可以使用创新的计算机分级评估来证明自己的能力。因此,MOOC备受全球教育者和学习者的追捧。然而,学生知识水平和课程不匹配、在线互动不足,在线作业不能按时完成等问题逐渐显现。2013年,加州大学伯克利分校的阿曼多·福克斯教授首先提出了SPOC的概念,用以解决MOOC课程面对的问题^[2]。首先,SPOC仅限于受邀的观众,通常是来源于同一学校的学习者,规模是几十人至几百人,且受邀的学生个体差异较小,求知欲较高,且有符合课程的专业基础,有利于以班级为单位进行教学。其次,教师可以根据课程特点创建或者借用他校的SPOC课程,SPOC课程将重难点进行分解,视频短小精悍,学生能够充分抓住重难点内容,每个小单元处有设置相应的单元测验,讨论区,能够在有限的学习时间内通过增加与学生互动次数和单元测验成绩掌握学生学习进度,并能充分引起学生学习兴趣。另外,SPOC可在线监督学生学习监督学生的学习时长、参与讨论次数、完成课后作业情况及考试通过情况,提高学生课程参与率和学习效果。

1.2 翻转课堂的教学模式

翻转课堂(Flipped Classroom, FC)是指课堂和自学时间颠倒的教学模式。也就是学生通过课前阅读和/或观看预先录制的内容来准备上课,然后用课堂时间通过互动活动来应用新知识^[3]。其实质就

是学生先自主吸收内化新内容新知识,课堂上任课教师提出问题,学生以小组为单位进行讨论分析,充分突出学生的主导地位。传统的教学模式往往强调的是教师的“教”,学生机械性地被动的接受知识。而翻转课堂是引导学生变成主动学习的探讨者,而教师的角色变成学习的引导者,这种教学模式能够提高自主学习技能,有助于学生对于重难点的理解和掌握,更有效的进行师生互动,以及提高学习者的参与度和自信心。

2 基于 SPOC 翻转课堂的教学模式实施路径

2.1 创建 SPOC 教学课程

翻转课堂是一种先学后教的教学模式,首先学生必须通过在线学习既定内容,所以在线资源的选择至关重要。药用植物学教学团队根据教学大纲、课程目标和内容从中国大学MOOC上选择适合本校的国家精品SPOC资源。教师申请开通SPOC后台管理权限,组建课程资源,邀请授课对象学生加入课程。然后,任课教师根据课程教学大纲和教学进度对于精品资源实施裁剪和调整。教学内容和顺序应与课程教学大纲相一致,相应章节的短视频、课件、单元测试和作业的时间节点应根据学生学习的规律设置合理开放时间节点^[4]。另外,课程的学时,单元测验的分数的设定应符合课程的考核方式;任课教师需要设置讨论区,充分了解学生学习的适时动态,根据学生反映的问题,及时解答学生疑惑。根据SPOC课程的学习时长,单元测验和作业分数及讨论区情况,综合判断学生短时间内的学习效果。

2.2 线上翻转课堂教学设计 基于 SPOC 的翻转课堂教学模式具体实施过程如图 1 所示。

2.2.1 课前准备阶段 任课教师提前一周向学生发布学习任务,明确学习目标,强调重难点,指定学习内容,如需要认真阅读的教材和课件、观看学习的规定的微视频,思考与讨论相关问题等。定时推送SPOC课程相关的短视频、课件、单元测验与作业等。若单元测试成绩低于70分,要求学生重新学习。

学生应在规定的时间内自主学习相应教学内容及SPOC在线平台上推送教学视频,需达到熟悉教材内容,能够理解重点和难点。学习完规定内容之后,要进行相应章节的习题自测,以检验对于内容的掌握程度。以小组为单位对任课教师提出的问题进行讨论和解答。另外,在SPOC平台上的讨论区中学生可随时提出课程存在的问题,同学与同学,同学与任课教师之间及时进行讨论互动,充分调动学生

学习的积极性,同时架起教师和学生沟通的桥梁。

2.2.2 课中实施计划 翻转课堂是要学生先自主学习,对于本节课的重难点已经有了初步的理解,教师在此基础上转变为学生学习的引导者,因此,科学合理的课堂教学计划是至关重要的。

课程采用 QQ 群、腾讯课堂、雨课堂等方式进行课程直播,这些直播形式能够记录学生在线情况,用于评判出勤率的依据,同时对于学生也有督促作用。学生通过教师的直播教学使内容清晰化、脉络化,对于重难点有更为深刻的认识和理解。首先,任课教师根据学生自主学习的情况并结合重难点内容,提出相应问题,由学生进行抢答,检测学生对知识点吸收内化程度。其次,任课教师对于重难点进行串讲,并适时提出问题,为了活跃课堂氛围,可采用抢答、选人回答等方式以弹幕或者连麦的方式进行课程互动。根据学生回答的具体情况,授课教师给予适当补充。最后,任课教师对于本节课重难点内容进行归纳总结,并对学生进行答疑,进一步加强对于内容知识点的理解。

2.2.3 课后强化阶段 学生应在课后强化学习所学内容;可画出思维导图,使课程的知识点更形象,更清晰。及时完成教师布置的作业,以加强学生对于本次课程内容的理解和掌握,有疑问的问题需及时向同学与教师反馈。重复测验课前推送的单元测验,查漏补缺,重点突破。另外,学生应对本节课结束后立即填写“网络教学学生评教调查问卷”,包括教师是否明确告知并发布自主学习任务,任课教师回答问题是否及时,教学内容是否合理等。学生评

教能够帮助教师反馈在线教学存在问题,以加强教师教学网络教学质量监控。

任课教师应对本次的教学情况填写“网络教学教师评学问卷”,包括学生是否按照教师的教学安排完成教学任务,学生自主学习的积极性,出勤率,在线互动等,深入掌握学生在线学习情况。同时,教务处每周反馈给教师学生网络评学的调查情况,教师应根据学生的反应的情况和建议进行教学反思,及时调整教学方法。另外,授课教师根据反映的共性问题可通过大班直播方式解答,对于个性问题进行个性化辅导。任课教师在批改或查阅线上作业时,找出学生学习的盲点和误区,并及时纠正错误。最后,任课教师在既定的时间发布下一周的教学内容。

2.3 制定科学合理的考评方案 科学合理的考评方案为学生的学习起到导航作用,同时对于学生在学习过程中也起到约束作用。翻转课堂主要突出的是学生自主学习,所以课程的考核方式应重视学生自主学习的过程性评价。本课程建立期末考试与过程性相结合的考评体系,主要包括 5 个部分:一是直播学生出勤率,全勤者 10 分(10%),一次不到者扣 2 分,课程 3 次不到者,该部分为 0;二是单元作业与测验占 20 分(20%);三是学习进度分数占 10 分(10%),若时长缺少全时长的 5%,则扣 1 分;四是互动表现分占 10 分(10%),包括 SPOC 平台讨论、课堂表现情况、学生回答问题和答疑情况、课堂抢答;五是期中考试和期末考试成绩占 50 分(50%)。通过以上考核组成,引导学生积极进行自主学习,真正地让每一个学生都能成为学习的探索者。



图 1 基于 SPOC 的翻转课堂教学过程设计

3 线上教学存在的问题及对策

根据问卷调查和学习效果评价结果,分析《药用植物学》课程从学生、教师层面存在的问题,根据存在的问题,提出相应的解决方案,以便于更好地服务于学生学习《药用植物学》课程。

3.1 学生层面

翻转课堂是以学生自主学习为主,引导学生成

为学习的求知者,因此在规定时间内完成授课教师提前发布的教学任务是至关重要的。但由于课程发布的需要自主学习的内容比较多,如教材,短视频,课件,单元测验与作业,讨论等,因此,若是没有明确的学习计划,学生学习效果将大打折扣。学生可列出学习清单,设定合理的学习时间,有助于学生在规定的时间内更为清晰去学习既定内容。在线课程直播虽然能将无限空间缩短,但是需要流畅通畅的网

络条件,由于疫情期间全国各级学校都采用在线教育模式,网络出现的拥堵、卡顿等现象频繁,若在授课过程中,出现卡顿、不能进入课堂的情况下,学生需在课后观看直播教学课程的录播内容。由于空间的限制,老师和学生不能面对面交流,老师不能通过学生的面部反应判断学生掌握的语言,唯一能够给老师了解学生学习状态的就是语言,所以面对有疑问的,教师提问的问题等都要积极的去互动沟通。

3.2 教师层面

《药用植物学》在药学、药物制剂专业处于较重要地位,具有承上启下的作用。课程大部分重要知识点涉及植物体显微结构,较为抽象,对学生来说难以理解和记忆^[5]。《药用植物学》在授课过程中采用 SPOC 的翻转课堂的教学模式,授课教师利用网络平台发掘更形象化,更容易理解的教学资源,同时采用翻转课堂的在线教学形式,能够深化教学内容,帮助学生更好的理解重难点。但由于课程重点内容过多,在有限的直播教学过程中不能面面俱到,这就需要教师能够优化教学内容,同时要注意调动学生的学习的热情,把简单的学习内容在课前吸收内化。直播教学过程中,熟练操作直播平台,若出现网络卡顿拥堵现象,要准备第二套教学方案,有序完成教学任务。另外,任课教师要全面而有效利用课堂时间,具体课程中要及时了解学生反映,对于学生的以外不管是线上还是线下都要及时解答。任课教师要在

适当的时间提醒学生完成学生学习内容,因为翻转课堂的魅力在于学生对于知识先有吸收内化的过程,课程才会产生不错的教学效果。授课教师及时查阅学生的调查问卷分析数据,反思教学过程的不足之处,并借鉴各高等学校的成功经验并结合新乡医学院三全学院授课对象的情况加以改进,切实提高教学质量。

4 结论

基于 SPOC 的翻转课堂的教学模式在我国高校教育中逐步实施,它能够有效地提高学生的考试成绩,提高学习效率,加深对知识的理解。

参考文献:

- [1] Justin Reich, José A. Ruipérez-Valiente. The MOOC pivot[J]. Science, 2019, 363(6423):130-131.
- [2] Armando Fox. From MOOCs to SPOCs[J]. Communications of the ACM, 2013, 56(12):38-40.
- [3] Rachel A Blair, Julia B Caton, Ole-Petter R Hamnvik. A flipped classroom in graduate medical education[J]. The Clinical Teacher, 2019, 17(6):195-199.
- [4] 孙中红,张振兴,李勃.疫情下的大学计算机 MOOC + SPOC 混合式翻转课堂线上教学组织与实施[J]. 计算机教育, 2020, (07):28-32.
- [5] 都晓辉,孙辑凯,董巍.药用植物学教学现状的思考与优化[J]. 药学教育, 2020, 36(02):45-47.

(责任编辑:程 巍)

基于 OBE 理念的医学细胞生物学课程混合式教学改革实践

陶 娟¹, 杨保胜²

(1. 新乡医学院三全学院生命科学技术学院,河南 新乡 453003; 2. 新乡医学院三全学院基础医学院,河南 新乡 453003)

摘要: 医学细胞生物学的知识内容繁多并且抽象,传统的教学模式存在着学生学习积极性不高的问题。为了提高学生的学习热情和学习的自主性,对医学细胞生物学进行了基于 OBE 理念的混合式教学改革,该文从教学模式、教学内容、教学方法及评价方式等方面介绍了该课程的教学改革实践。

关键词: OBE 理念,医学细胞生物学,混合式教学

中图分类号: G642.0

Reform and practice of blended teaching in Medical Cell Biology based on OBE concept

TAO Juan¹, YANG Bao-sheng²

(1. School of Life Science and Technology, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003; 2. School of Basic Medicine, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003)

Abstract: The knowledge points of Medical Cell Biology are various and abstract. Students' learning enthusiasm was not high with traditional teaching mode. In order to improve students' learning enthusiasm and autonomy, blended teaching of Medical

收稿日期:2020-10-12

基金项目:新乡医学院三全学院 2018 年 OBE 专项教学改革项目(201803);河南省高等学校优秀基层教学组织(86)。

作者简介:陶 娟,女,硕士,讲师,研究方向:分子细胞生物学, E-mail:taojuan1114@163.com。

通讯作者:杨保胜,男,硕士,教授,研究方向:基础医学教育教学研究, E-mail:yangbaosheng@xxmu.edu.cn。

Cell Biology was conducted based on OBE concept;the teaching mode,teaching content,teaching method and evaluation method were introduced in the teaching reform practice of this course.

Key words: OBE concept;Medical Cell Biology;blended teaching

医学细胞生物学是利用现代技术和方法,从细胞的显微水平、亚显微水平和分子水平研究细胞结构、功能和各种生命活动规律的一门学科。为从细胞和分子水平探索疾病的发生、发展、诊断和防治规律奠定了基础,已经成为现代医学教育中的一门重要的专业基础课程^[1]。该课程知识内容繁多且零散,概念比较抽象,学生学习积极性差,因此对该课程的教学提出了更高的要求^[2]。由于 OBE (Outcome-Based Education) 教育理念是以学生为中心、以目标为导向、聚焦社会对人才的实际需求,强调围绕学习产出组织教学而越来越受到人们的关注^[3]。混合式教学主要有两种,一种混合式教学是将多种学习理论、教学媒体和教学模式等进行的混合,以此取得最优的教学效果。另一种混合式教学就是面对面线下教学和在线教学的混合。医学细胞生物学课程采用的混合式教学就是线上线下两种教学方式的有机结合,体现以“学生为中心”的教学模式^[4]。本文针对医学细胞生物学课程知识点繁多,理论抽象,学生学习热情低的特点^[5],在 OBE 理念下探讨医学细胞生物学的课程教学改革。形成以目标成果为导向的线上线下混合式教学模式、以学生为中心的教学内容以及提升课程达成度的教学方法及过程评价方式。

1 对教学团队成员进行 OBE 教学教育模式培训

使团队人员深知:在 OBE 教育模式中,学生学到了什么和是否成功远比怎样学习和什么时候学习重要。OBE 实现了教育模式的转换,学习产出驱动整个课程的教学活动,改变学生学习产出评价的结构与系统。在 OBE 教育系统中,教育者必须对学生毕业时应达到的能力及其水平有清楚的构想,然后寻求设计适宜的教育结构来保证学生达到这些预期目标。使老师们明确 OBE 理念下的教学理念和教学方法,为老师们进一步强化教学设计、提高教学水平,开展改革实施奠定基础。

2 教学内容的设计

医学细胞生物学专业性比较强,并且与生物化学、生理学、组织胚胎学、遗传学等学科相互交叉、渗透,具有内容多、综合性强等特点。为了避免教学内容碎片化,维持教学内容的系统性,基于 OBE 理念,我们对教学内容进行了重新设计,进行了模块化设

计和分层设置。把庞杂的教学内容归纳为两大模块(知识模块和实践模块),其中知识模块包括细胞基本知识、细胞结构与功能、细胞基本生命活动和细胞社会性共五个小模块,每个小模块包含两个层次:基础知识层次、拓展知识层次。这样的设计可以帮助学生迅速把握课程的整体知识框架,同时学生又能够根据自身的学习掌握情况选择合适的层次来进行自主学习。实践模块包括文献综述、制作情景剧、小组讨论、创新实验、制作微课,通过这些形式,不仅能够深化学生对知识点的理解,还能够提升学生的综合能力。

3 基于 OBE 理念的线上线下混合式教学模式

将 OBE 理念引入到医学细胞生物学教学中,坚持“教为不教,学为会学”的教学思想,确立“授之以鱼不如授之以渔”的态度,引导学生积极主动去学习,将学习从教材、课堂扩展到线上课程、实验室、图书馆、社会实践中。在教学实施过程中,教师根据课程内容选择不同的教学方法,实现课堂讲授、学生线上自主学习、翻转课堂、案例教学、创新性实验等多种多样的基于线下和线上的教学方法的混合式教学。

对于整个教学内容,根据模块划分,将相关知识和技术融入到每个模块中,对于每个模块的讲解可以采用“学生预习(线上)→模块效果演示→教师引导(线下)→集体讨论→认知统一→动手实践→教师点评”的教学模式贯穿于整个课堂和线上教学过程(见图 1)。例如,对于细胞膜与细胞表面的知识点,①课前:教师首先向学生展示该知识点的线上教学资源,发布单元预习要求通知,学生在线观看微课视频及学习材料后,在线上课程的课程讨论区提交预习报告;对于某些复杂知识点,为了提高课堂效率,可以安排学生对相关知识进行课前导学视频学习,这样在课中或小组讨论环节学生会有进一步的认识;②课堂:教师在整理学生预习报告后,在课堂上教师重点讲解,也可通过小班讨论以及分组讨论,引导学生去讨论,然后教师对学生的讨论结果进行汇总,针对正确的观点或设计进行表扬,对不合理的观点和设计说明类似问题该如何思考,统一大家的认识。开展研究型教学,最后由老师复习总结;③课后:由学生提交课程总结,教师归纳总结。教师也可以从基于整体思维出发,鼓励学生根据讨论结果进行动手实践,实现类似的效果。最后,教师根据学生的完成情况进行点评,对共性问题进行讲解。

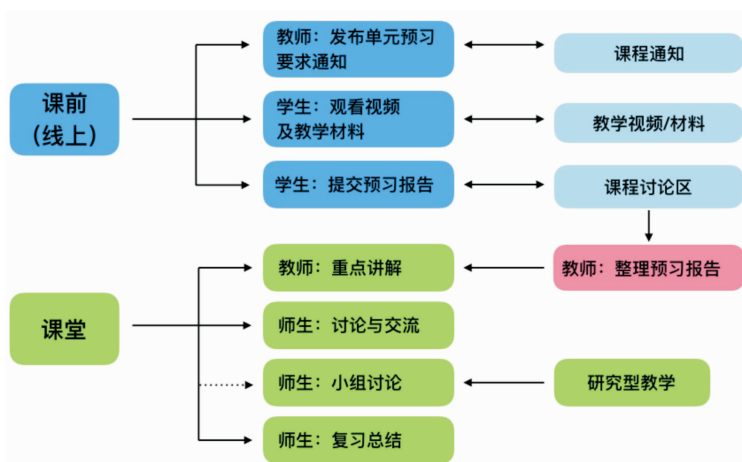


图 1 基于 OBE 的混合式教学模式

4 教学方法

考虑到课程学时的减少,同时还应适当减轻学生的学习负担以及增加学生的自主学习与讨论时间,课程大多数的知识点采用基于 OBE 的主动与体验式教学方法。课程中的某一原理(假说,机制等)采用发现式学习方法;细胞结构或功能改变与某一种疾病的关系,采用 PBL 的教学方法或基于案例的学习方法;围绕疾病的发生的细胞生物学机制等问题,采用基于探究的学习方法;课堂上,注重以学生为中心,每次授课前,采用主动学习方法,讨论上次课线上线下作业存在的问题,根据学生在线讨论和作业中具有的特性问题,在课堂上进行现场即兴讲解和深入讨论。通过虚拟仿真实验,使学生能够在用中学、学中练、学中用。注重培养学生的学习兴趣、探究精神和创新创业意识。

5 改进教学评价

本课程注重过程性评价,成绩由平时成绩(占 20%)、三级项目成绩(占 20%)、操作实验及仿真实践成绩占(30%)和期末考试成绩(占 30%)构成。平时成绩包括每次课后,在网络课程平台发布检测题(单选题、判断题),来督促学生及时复习总结课堂所学知识点。每 3 次课在网络课程平台布置一些思考题,同学们可以选两道来做,思考题可以帮助学生抓住重难点,并且对重难点的知识点进行深入的理解。期中还要进行简单的测试,根据学生的测试成绩,来检测学生对上半学期所学知识的掌握情况,并据此来调整下半学期的教学。三级项目成绩包括论文综述、情景剧、制作微课的成绩,通过这些形式可以开阔学生的视野,提高学生的学习兴趣及综合能力。

6 教学实践效果

通过比较传统教学模式与此教学模式的实践效果,发现本课程的教学模式在以下几个方面有所改进。

(1)学生的学习得到教师更多的关注。学生在本课程学习的过程中,无论是在课前、课堂,还是在课后,都能够得到教师的密切关注和对其学习效果的反馈。教师和学生之间的交流不仅仅局限在课堂教学中,在课前、课堂、课后都有学习的交流,这种多方面的交流有利于提高学生的学习兴趣及提高自主学习能力。

(2)充分利用了课堂教学的时间。因为基本知识点的学习提到课前的预习中,所以课堂教学中不会用大量的时间和精力来讲解基本知识点。那么在课堂教学中可以有充足的时间来讲解重点难点、探讨一些临床案例以及开展随堂测评等活动,来提高学生的专注力及兴趣。

(3)有利于提高学生的多方面的能力。对 2018 级临床医学专业 424 个学生的调查显示,基于 OBE 理念的混合式教学模式的教学,学生通过课后研讨、课堂讨论、课后多种方式的学习,学生的创新能力、思维能力、自主学习能力等多方面的综合能力都得到了提高。(见图 2)。

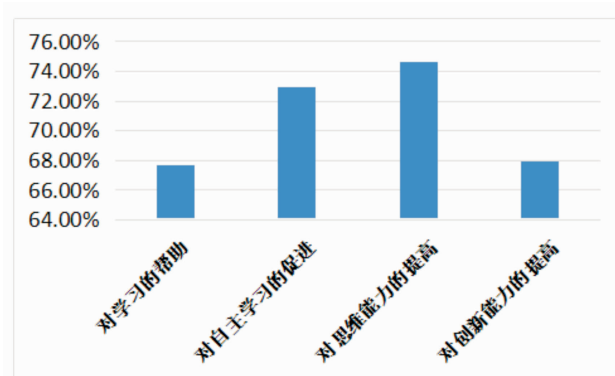


图 2 临床医学专业学生调查问卷

7 结语

基于 OBE 理念的《医学细胞生物学》专业课程的线上线下混合式教学实践,得到了大部分学生的高度赞同。学生不仅收获了该课程的基本理论知识,同时也提高了自主学习、文献检索、思维能力、团队协作等其他多方面的能力。从具体的线上线下混合式课程教学模式以及学生学习能力提升等方面反馈,充分论证了此课程教学改革的可行性。针对学生反馈、建议,将进一步完善线上线下混合式教学。

参考文献:

- [1] 文平. 基于网络的《医学细胞生物学》探究性课程资源开发和利用实践科技视界,2019(35):268-270.
- [2] 李风.《医学细胞生物学》教学的几点体会[J].时代教育,2013(20):5,7.
- [3] 何茂刚,张颖,刘向阳. OBE 教育模式在工程热力学教学中的应用[J].高等工程教育研究,2019(S1):121-123.
- [4] 任军. 高校混合式教学模式改革推进策略研究[J].现代教育技术,2017,27(4):74-78.
- [5] 赵梅,杨俊宝. 参与式教学模式在医学细胞生物学教学中的应用[J].科技资讯,2019,(19):105-106.

(责任编辑:高姿)

校企合作模式下应用型高校医药专业集群建设研究

郑康威, 郭雅真, 生俊方, 苏怡文, 闫福林
(新乡医学院三全学院药学院,河南 新乡 453003)

摘要: 结合“健康中国”战略和健康产业创新成长的要求,培养与医疗卫生、健康保健行业相关的高素质应用型人才,应用型高校需要加强与企业合作,共同建设医药专业集群。应用型高校在医药专业集群建设中存在专业设置趋同、高校与企业默契不足、评价体系和管理机制不完善等问题。基于上述问题,提出完善课程体系、建立责任共同体、构建评价体系和加强制度保障等解决方案。

关键词: 校企合作;专业集群;高校;医药专业
中图分类号: G642.0

Construction of medical specialty clusters in application oriented universities under the mode of school-enterprise cooperation

ZHENG Kang-wei, GUO Ya-zhen, SHENG Jun-fang, SU Yi-wen, YAN Fu-lin

(School of Pharmacology, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003)

Abstract: Application-oriented colleges need to strengthen cooperation with enterprises and build pharmaceutical professional clusters together by combining the “Healthy China” strategy and requirements of the innovation and growth of the health industry to cultivate high-quality application-oriented talents in the health care industries. During the construction of pharmaceutical specialty clusters in application-oriented colleges, there are some problems such as similarity of specialty settings, insufficient tacit understanding between colleges and enterprises, and imperfect evaluation system and management mechanism. Based on the problems of interest, solutions such as perfecting the curriculum system, establishing a responsibility community, constructing an evaluation system, and strengthening system guarantees are proposed.

Key words: school-enterprise cooperation; speciality clusters; colleges; medical specialty

近年来,国家关于推进应用型高校专业集群建设出台了一系列政策,如《教育部发展改革委财政部关于引导部分地方普通本科高校向应用型转变的指导意见》、《关于引导部分地方普通本科高校向应用型转变的指导意见》等,明确提出将专业集群建设作为应用型高校转型发展的重要驱动和专业建设计划的重要支撑,越来越多的应用型高校也在响应

这种政策。随着区域产业转型升级,人才供需关系发生了变化,专业人才培养难以满足行业发展的需要,生产服务一线缺乏应用型、复合型、创新型人才。应用型高校需要明确能力标准和相应的知识框架,有效制定专业人才培养方案,完善人才培养模式,进而培养出符合当地发展需求的应用型人才。因此,专业集群的建设需要高校增进与企业的合作,学科

收稿日期:2020-09-28

基金项目:新乡医学院三全学院校级教改重点课题-应用技术型民办及独立院校生物医药专业集群建设与人才培养(200706)。

作者简介:郑康威,男,硕士,助教,研究方向:中药学物质基础,E-mail:1295937340@qq.com。

通讯作者:闫福林,男,博士,教授,研究方向:天然药物化学,E-mail:yannz2009@163.com。

设置密切联系产业链上对应的专业岗位。结合“健康中国”战略和健康产业创新成长的需要,广泛开展研究,加强顶层设计,培养与医疗卫生、健康保健行业高素质应用型人才相适应的特色专业,增进医疗卫生、保健产业等相关专业建设^[1]。在加强由药学和中药学组成的“药”学科群和由临床医学、预防医学、基础医学和护理学等组成的“医”学科群的基础上,结合相应的医学工程学科,与企业产业链对应职业配合发展,为医药研究成果实用化、保健产品工业化给予保障,为应用型医药人才培养建立稳固基础。

1 医药专业集群建设中存在的问题

1.1 科教融合不足,创新型人才培养缺乏科研支撑

由于我国应用型高校的专业设置基本遵循普通高校的学科教育机制,在产业转型升级背景下专业结构与产业框架不相适应,专业设置趋于严重同质化,不利于地方行业转型的需要^[2]。行业发展不断催生技术更加复杂的新兴产业,导致产业发展存在诸多不确定性,促使劳动力市场需求的持续变化,加大了应用型高校对岗位职业能力的预测难度。许多应用型高校盲目跟风,追求热门专业,最直接的后果是各应用型高校缺乏办学特色,办学模式趋同^[3]。尤其近年来医药专业学生人数明显增多,对工作岗位的竞争日益增大,不利于学生就业和应用型高校医药专业的长远发展,甚至有可能形成毕业即失业的困境。这可能与缺少科学合理的专业设计规划,一味跟风设置专业有一定关系。此外,由于缺乏科教融合的思维,使得许多优质医学科研资源无法进一步转化为医学人才培养优势。

1.2 产教融合不够,学校培养与企业需求默契不足

目前,我国应用型高校与企业之间存在着明显的教育责任分离,即应用型高校在就业前主要负责学历教育,而企业则主要承担就职后的在职培育^[4]。我国高等应用教育校企合作普遍处于浅层次,大多数应用型高校校企合作仍以高校为主体,企业处于被动合作状态,远远不能满足产业整合对应用型高校校企合作的更高要求^[5]。应用型高校是地方社会体系的重要组成部分,其医药人才培育应以供应地方社会需求为目标,然而办学模式受传统思维的局限,部分地方高校医药专业建设视野不够开阔,对自身在当地医疗体系和企业发展中的地位和作用认识不够,没有充分研究如何将医药专业与地方产业联系起来。此外,部分高校也不重视校企合作,大多校企合作欠缺从学校整体规划和专业布局探究,属于零散合作,企业在高校人才培养中的作用很小。

1.3 评价标准不明确,评价体系不完善

多数应用型高校的专业集群建设还处于探索的初级阶段,对专业集群的关键要素、核心领域和重要环节还没有建立起科学的质量标准,为了达到预期的质量,必须建立评价体系。但大部分医药专业集群建设并未建立科学完善的评价体系,反映出专业集群与产业发展的对接程度、人才培养的需求性、资源配置的合理性、专业集群服务地方医药产业的支持度等方面严重滞后^[6]。并在指标设置上,既没有专业集群宏观管理和引导的定性评价指标,也没有评价医药专业集群人才培养标准、成本、效益和规模的定量指标。

1.4 专业集群建设管理机制不完善

专业集群是体现创新驱动发展理念的专业重组,是一艘高度融合、交叉融合的学科“大船”^[6]。部分高校医药专业产学研一体化协同要素平台建设缓慢,对地方医药产业、企业、科研院所、医院等互利相关主体的研究还需深入,并适当调整产业对人才的需求分配,及时关注集群内外的各种反馈信息,而不是保守的平均分配学校资源;另一因素就是缺少对应的医药专业师资队伍、课程体系、教学平台,没有建立应用技术研发与成果转化等一体化协同开发创新机制,使得医药专业集群应用价值并未真正显现。高校内部治理以一系列教学科研管理体制和质量监控机制为代表,部分应用型高校纷纷兴办行业学院来增强差异性办学活力,但没有按照责、权、利相统一的原则建设相关主体为专业集群建设服务的治理机制,行业学院在人、财、物等方面有待拓展自身管理权。

2 医药专业集群建设的举措

2.1 完善课程体系建设

随着地方经济转型升级和医药新兴产业的出现,医药学科专业设置也应相应调整。专业集群建设也要及时完善和补充,要做到动态管理,展现校企交流、产教融合的理念,以更广阔的视野促进地方高等教育与经济社会发展的良好交流。为了更好的体现高校专业与企业需求的关联性,医药学专业群课程体系建设应着重3个学科方向,即包含解剖学、生理学、微生物学和免疫学等的专业基础课程,包含病理学、药理学、诊断学等的专业课程,包含专业选修课模块的特色培养课程。医药专业根据卫生产业服务岗位职业能力标准,构建符合医疗卫生行业人才需求的课程体系,建立以应用为目的、专业能力为标准、专业实践课程体系为主线,模块化、过程化、项目化的专业核心课程体系。以精品课程建设、资源共

享课程建设和应用型课程建设为载体,以社会岗位需求案例分析促调整,实施教学模式改革加强课程教学过程,并总结教学反思和教学评价,结合高校现代化教学平台构建基础课程群和核心课程群,培育学生的专业知识素养和核心实践能力。

2.2 建立校企合作责任共同体

应用型高校医药专业集群建设应与地方产业结构转型升级相适应。在产教结合的大背景下,医药专业教育的主要环节和要素应向应用型靠拢,完善校企资源系统医药专业集群资源建设,集聚多种资源,引领和推动当地医药产业发展,开展教学、科研和服务。按照扎根实践基地培养、科研与产业结合、推进技术创新的基本思路,大力加强与医疗保健产业链紧密联系的项目建设,搭建与医药卫生产业紧密结合的校企合作平台。要建立企业参与应用型高校医药专业调整全过程的动态调整机制,给予企业拥有根据自身需要动态调整医药专业设置的一定权力。企业对医药专业设置的深度参与,使得企业与高校在专业动态调整中具有同样的主导地位,有利于调动企业在应用型高校医药专业调整中的积极性。同时,还可以使应用型高校及时了解行业的发展趋势,准确把握新增专业岗位对高端复合型人才的要求,为专业动态调整提供准确信息。

2.3 构建专业集群建设评价体系

应用型高校专业群建设是一个不断跟进的过程,要有一个阶段性目标和相应的评价体系,评价结果应作为集群建设持续改进和调整的重要依据。同时,要开展实证研究,将研究结果反馈给集群建设。健全内部管制框架,完善校企合作机制和体系,深化产教融合,促进高校管理系统的现代化。此外,必须建立合理规范的评价体系,制定评价计划和评价指导方针,并建立由学校、企业和行业专家组成的专业集群评价专家组。根据专家的现场调查和专业集群系统自评,对完成的各种专业集群建设任务进行全面的验收评估。医药专业集群的建设,要坚持定量评价而不是主观评价的设计理念,着重定量指标,将其纳入到专业集群建设的不同阶段和环节,科学合理地设定有关指标,最后建立全面而准确的动态综合评价指标体系。

2.4 加强组织保障和制度保障

保障各组织、各单位在医药专业集群建设中协作顺利,需要提高管理人员的政治素质、教学服务和组织管理能力,还要加强对教师的管理,完善教师培

训机制,保证高校教师跟得上当前行业发展理念。所以要重点做好以下三方面:一是成立教学质量评估委员会,制定教学质量体系稳定运行的管理制度。二是按照工学结合、知行统一的要求,努力营造适应人才培养需要的实践环境,按照适应专业发展的原则,加强校内外实验实训基地建设。三是要明确“双师型”教师队伍建设方向,建立“双师型”、技术型、服务型教师队伍^[7]。师资队伍建设和专业群建设的关键和重要支撑。因此,应用型高校转型发展以及专业集群建设都要求教师实现教学与研究良好协同,要求教师具有较强的专业实践能力,更需要教师深入于企业和行业中以提高他们的实践工作能力。

3 结语

对于应用型高校来说,校企合作能够有效解决医药产业技术迅速更新导致的应用型高校应用技术与企业发展不协调的局面,有利于培养出满足现代产业发展需要的复合型医药人才。在企业方面,随着校企合作进展程度的不断加深,有利于充分发挥企业在应用型教育中的重要办学作用,并使企业在校企合作发展过程中,最大程度获取投入资源后所产生的收益。应用型高校和企业为实现“双赢”的同时,校企合作也利于推动应用型高校医药专业建设,培养一批服务于医药行业的应用型复合人才。

参考文献:

- [1] 田勤,谢薇,高嘉.“健康中国”战略背景下的高等药学教育改革发展面临的挑战与思考[J].才智,2020(15):56.
- [2] 蒋平,张继华.从三角协调关系嬗变透析地方新建本科院校转型发展政策指向——《关于引导部分地方普通本科高校向应用型转变的指导意见》解读[J].职业技术教育,2016,37(09):26-31.
- [3] 张维炜.高校如何走出“千校一面”窘境?[J].中国人大,2019(21):34-35.
- [4] 周碧琼.产教融合背景下应用型本科院校教学模式改革研究[J].科技资讯,2020,18(03):155-156.
- [5] 吴仁华.应用型本科高校专业集群建设探究[J].高等教育研究,2016(06):98-102.
- [6] 牟延林,李克军,李俊杰.应用型本科高校如何以产教融合引领专业集群建设[J].高等教育研究,2020,41(03):42-50.
- [7] 朱中伟.新常态下地方应用型院校专业集群建设[J].教育与职业,2017(06):52-55.

(责任编辑:靳瑞霞)

基于线上线下混合模式的《生物医学传感器》课程教学改革探索

王正兴, 贾 磊, 郭金磊, 王晨波

(新乡医学院三全学院智能医学工程学院, 河南 新乡 453003)

摘要: 随着智能化和信息化的迅速发展,线上的资源更丰富且多样化,学习过程对数字资源的依赖程度越来越高,学习不再拘泥于教室和课本。为了适应时代和新的学习形式,将线上线下混合式教学理念引入生物医学传感器课程教学当中,其中包括线上教学设计和线下教学设计。改革内容包括教学内容、教学形式、考核评价等几个方面,将混合式教学的理念融入到整个教学过程中。从教学效果可以看出,线上线下混合式教学模式可以改变传统教学的一些弊端,学生不再被动地接受知识,提高了学生自主学习能力、团队协作能力和演讲表达能力;项目式实验教学提高了学生主动思考和动手能力,让学生提前接触项目,毕业时能够更快地融入到工作中。

关键词: 线上线下,生物医学传感器,教学过程设计,项目式实验

中图分类号:G420

Teaching reform of Biomedical Sensors based on online and offline hybrid mode

WANG Zheng - xing, JIA Lei, GUO Jin - lei, WANG Chen - bo

(School of Intelligent Medical Engineering, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003)

Abstract: With the rapid development of intelligence and information as well as the diversity of online resources, the learning process is increasingly dependent on digital resources, and learning is not limited to classrooms and textbooks. In order to adapt to new learning forms, online and offline hybrid teaching is introduced into the teaching of Biomedical Sensor, including online teaching design and offline teaching design. The reform includes teaching contents, teaching forms, assessment, evaluation, etc. by integrating blended teaching into the whole teaching process. Online and offline hybrid teaching can change drawbacks of traditional teaching based on observation of teaching effect. Students no longer passively accept knowledge and hence improve their independent learning ability, teamwork ability and speech expression ability. Project - based experimental teaching improves students' active thinking and hands - on ability, allowing students to participate in projects in advance to adjust to work faster after graduate.

Key words: online and offline, Biomedical Sensors, teaching process design, project - based experiments

生物医学传感器是一门应用性较强的课程,传统的理论教学和实验教学对学生应用能力的提高是有限的。在传统教学过程中,教师逐渐认识到存在一些弊端,如形式单一、内容单调、学习过程被动、趣味性差、信息化使用程度低等,这些弊端亟需解决,否则跟不上新时代的步伐。疫情期间采用线上教学,教师认识到线上教学的一些优点,如学习形式多样化、学习资源丰富、学习过程主动、学习过程清晰明了等,这些优点与传统教学形成互补。而线上教学中存在的一些缺点,如学生在线上学习情况不可控、线上考核监控不可控,学习效果不可控等问题,可由线下的教学得到弥补。实验过程采用项目式实验教学,可以让学生提前接触项目,将实验内容系统地联系起来,实验的趣味性和成就感较强。项目式实验改革是提高学

生创新创业能力的有效途径。生物医学传感器课程的教学改革势在必行,线上线下混合式教学及项目式实验改革就成为不可避免的趋势。

1 线上线下混合式教学模式特点

本科教育是提高高等教育质量的最重要基础,进行线上线下混合式教学改革,可以有效的提升本科教学质量。近年来线上课程发展迅速,线上资源的数量和质量有了实质性的飞跃。包括国家精品课程、网络公开课、专业技术论坛、自媒体直播课等。大量优势的网络资源对传统教学提出了挑战,传统教学能否弥补短板,跟上新时代教学的发展,实现线上资源为我所用,是传统教学改革的有效途径。

线上教学为传统教学注入了活力。线上教学除

收稿日期:2020 - 10 - 12

基金项目:2018 年新乡医学院三全学院校级创新团队项目 - 肌电生物反馈脑卒中康复设备的设计(STD201702)。

作者简介:王正兴,男,硕士,讲师,研究方向:生物医学信号检测与处理方向,E-mail:435148192@qq.com。

了资源丰富以外,还具有传统教学不可比拟的优势^[1]:(1)线上资源全面,提高了课程质量。传统教学过程中,教师备课精力有限,有时候会考虑得不周到,出现遗漏。而线上课程是教学团队精心准备,多次修正的结果,很少出错,同时同类课程较多,不同教师的讲授思路和内容略有不同,为学生提供了不同的学习思路,能够拓宽知识面,开拓思维。(2)线上资源不受时间和空间的限制。传统教学是规定地点和时间的授课,错过了就无法重现。大班教学时,有些学生受视觉和听觉的影响,课堂学习效果不佳。而线上资源可以有效解决此类问题,其随时随地学习,多次重复学习等可以让学生更好地掌握重难点,满足不同学习层次的学生。(3)线上互动形式多样,更加方便。传统教学教师无法了解到每一个学生,根据其特点进行教学。而线上教学中线上测试可以把每位学生的学习特点暴露出来,从而进行一对一的教学,线上互动也让学习变得更加有趣。(4)线上学习,可以避免教师的重复授课。传统教学过程中,人数较多时需要多次重复授课,让教师变得疲惫。线上学习不同,教师更有精力进行教学设计和了解学生,知识引导更精准,讲解更合理,梳理更全面。(5)增加受众人群,线上形式可以让学习者更加精准有效的学习教学资源。任何人都可以在线上学习,学习资源全面开放,各大高校的精品课程、各种公开课等可供大家进行选择,个性化自主选择课程专家,满足自身学习需求。

线上线下混合式教学,有效地把线上学习与线下学习有效的结合。首先教师发布线上学习内容,

学生充分利用网络资源进行学习。学生学习的时间和空间不受限制,有效地利用了学生的时间。线上测试可以检验学生线上学习的成效,方便教师对学生学习的把控。线下学习时,学生充分利用课堂资源,与同学、教师进行交流讨论,解决线上学习的疑难问题。最后教师进行点评汇总,讲解重难点及测试成绩暴露的疑难问题,梳理知识点,保证让学生掌握每个知识点和技能。

2 生物医学传感器线上线下混合式教学设计与实施

2.1 生物医学传感器课程特点

生物医学传感器课程是核心专业课程,授课对象是生物医学工程、电子科学与技术、智能医学工程等专业,该课程是信号检测与处理、人工智能、物联网的基础,掌握常用传感器的使用方法,并能够进行实际的应用,获得提取和处理信号的能力,为智能医疗和大数据医疗的研发打下基础。

目前该课程理论和实践的学时比例是3:2,理论以课堂教学为主,实践操作以小型验证实验为主,操作内容严重脱离实际,造成学无所用的现象,无法把传感器真正应用到实践中去,教学效果较差。线上线下混合式教学和项目式实验教学可以很好地弥补这些不足。

2.2 线上线下混合式教学设计与实施

教学效果的好坏关键是教学设计。本课程教学设计内容主要包括教学内容、教学形式(线上学习形式和线下教学形式)及考核评价(形成性评价和终结性评价)等^[2]。教学模式如图1所示^[3]。

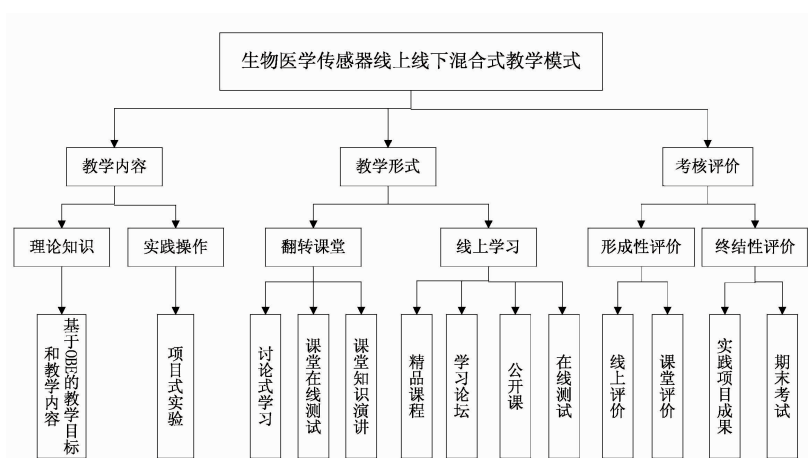


图1 生物医学传感器线上线下混合式教学模式

2.2.1 教学内容 教学内容包括理论内容和实践内容。理论内容包括线上学习内容和线下学习内容,根据成果导向的教育理念(outcome based educa-

tion, OBE), 根据社会对人才的需求,制定教学大纲,依据教学大纲制定课程教学目标、授课方式和内容^[4],如表1所示。其中教学目标一定要明确,可执

行,不可存在模糊的描述;教学内容一定要精细化,每个章节细化到一个个的知识点;授课方式采用线上线下混合式教学,线上学习内容一定要明确学习的知识点和目标,并且线上学习的知识点要自成整

体,便于学生全面把握知识内容;线下学习内容包括重点、难点、测试过程中错误率较高的知识点、演讲过程中遗漏和偏差的知识点等,最后进行知识的梳理和汇总。

表1 基于OBE成果导向的教学目标

章节	线下学时	线上学时	教学目标
第一章绪论	3		1. 说出传感器的定义及能够描述其特性;2. 说出传感器的主要性能及其用途;3. 说出发展概况和发展趋势。
第二章基本特性	3		1. 能够根据静态指标和动态特点选择合适的传感器;2. 归纳传感器的动态特性特点;3. 能够计算传感器误差。
第三章电阻式传感器	3	3	1. 说出电阻应变效应;2. 能够根据类型和特性选择合适的金属应变片和压阻式传感器;3. 能够正确使用直流测量电桥。
第四章电容式传感器	3	3	1. 根据结构说出工作过程;2. 根据参数归纳结构和特点;3. 正确使用测量电路并能够计算输出电压的大小;4. 分析误差原因及给出解决办法。
第五章电感式传感器	3	3	1. 分析原理、结构和特点正确使用自感式、互感式和电涡流式传感器;2. 正确使用四种测量电路。
第六章压电式传感器	3	3	1. 说出压电效应;2. 归纳压电材料的类型及其特点;3. 说出两种测量电路,能够计算其输入输出关系,并归纳各自的特点;4. 说出几种典型的医学应用。
第七章磁传感器	3	3	1. 说出磁电式传感器的原理及应用——电磁流量计;2. 写出霍尔效应的原理及计算过程;3. 说出磁阻式传感器、磁敏二极管和三极管的工作原理和使用方法。
第八章热电式传感器	3	3	1. 说出热电式、热敏半导体、热电偶的原理,并归纳其类型和特点;2. 归纳热电偶的基本定则、五种测量电路各自的特点;3. 说出热敏二极管及三极管的原理及测量电路。
第九章光学传感器	3	3	1. 说出外光电效应及内光电效应及其典型应用;2. 说出光电管、光电倍增管、光敏电阻、光电池、光敏二极管、光敏三极管、光纤传感器的工作原理,归纳各自的特点及典型应用。

该课程教学的最终目标是学生能够正确使用不同类型的传感器,并将其成功应用到生产实践当中。因此除了理论课程进行教学改革以外,实验课程采用了项目式实验教学^[5],如表2所示。项目式实验教学的关键是设计出适合理论知识学习顺序的实验项目,而且项目要结合实际情况,有一定的应用价值,在学校的实验条件下能够完成。项目式实验采用自由组队的形式进行,学生可以班级内部组队,可

以跨班级、跨专业组队,还可以寻找导师进行指导(可以选择校内的老师或企业的工程师作为导师)。实验项目的来源多样化,可以来自学生社团、教学竞赛、科研项目、校企合作单位等,这样的方式还实现了教学和社团活动、竞赛、科研、企业合作相互促进的目的。通过项目式实验学习,学生提前了解项目的开发流程,提高了搜集资料、团队协作的能力,提高了自主学习和动手能力。

表2 项目式实验教学设计

项目名称	学时	学习传感器的类型
简易电子秤的设计	6	电阻式传感器
简易血压计的设计	6	电容式传感器
简易霍尔磁场测量仪	6	霍尔传感器
简易体温计的设计	6	接触式和非接触式热电传感器
智能家居控制系统的设计	6	光传感器、温度传感器、湿度传感器

2.2.2 教学形式 教学形式多样化和信息化,分为线上教学和线下教学。线下教学形式多样,如翻转课堂、雨课堂等,可以有效的避免传统教学过程中枯

燥乏味、缺乏主动性、资源匮乏等一些弊端。本课程采用翻转课堂,其设计过程如下:第一步,小组讨论式学习。对各个班级的同学进行分组,4-6人为1

组,选出小组组长,负责小组的管理。由小组组长组织大家就每一个知识点进行逐一讨论,各自在学习过程当中存在的问题及学习心得提出来或分享给大家,组长记录大家的发言次数和发言内容,然后根据大家的积极性和发言质量给出评价。第二步,课堂线上考试。考试的形式和平台多样化,如雨课堂、专门考试平台等,本课程采用治趣考试平台,提前在治趣考试平台上发布考试,课堂上学生利用手机进行线上测试。该测试形式可以避免学生查资料、相互讨论、抄袭等作弊行为,可以准确地把握学生对各部分知识点的学习效果,然后根据平台的统计数据,可以查看不同知识点的正确率,再进行弥补式学习。第三步,课堂知识演讲。各小组就某一个或多个知识点制作课件,轮流进行演讲。由各小组推选演讲人员,各小组组长对演讲效果进行打分。以上三部分的成绩作为形成性评价的一部分,这样学生就可以把学习放在平时,综合提升学生各方面的能力。翻转课堂设计如图 2 所示。

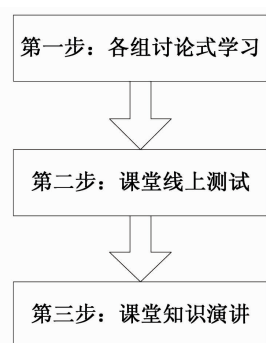


图 2 翻转课堂过程设计

线上教学过程包括发布学习内容、学生线上学习、线上讨论和线上测试等。发布的学习内容一定要清晰明了,需要学习的知识点以及需要达到的学

习目标要准确,这样学生学习时更能够把握学习内容和时间。学生线上学习,可以到不同的网站进行,如国家精品课程、中国大学 MOOC 平台、公开课、优慕课平台、各种专业学习网站等,可以学习课件、视频、直播、图片,可以与专家或工程师进行咨询、讨论,丰富的网上数字资源可以让学习更加有趣、更加全面。线上测试,主要是测试学生的学习效果,并根据测试结果进行反馈式学习。

2.2.3 考核评价 评价系统的合理性直接影响学生的学习效果。考评结果能够反映学生在不同学习形式下、不同学习阶段的学习成果和获得的技能,并能够及时地发现学习过程中存在的漏洞,然后进行弥补。本课程考核评价多样化,由形成性评价和终结性评价组成。最终成绩由多部分成绩组成,不止有期末考试成绩,还包含了学习全过程的表现,如线上学习成绩、课堂表现成绩、线上测试成绩、实验项目成绩等,使得考核多层次、全面化^[6]。

形成性评价的总成绩占比 40%,其中线上评价和课堂评价各占 20%,并均以百分制进行计分。线上评价包含线上学习时长、学习资源数量、线上参与讨论程度及线上测试等。课堂评价包括平时作业、到课率、小组讨论式学习和课堂知识演讲等。平时作业一定程度反映学生课堂的学习效果,讨论式学习能够反映学生的知识熟练度、学生团队协作能力、学生的思维能力及学生解决问题的能力等,由小组组长根据实际情况对各项进行评分,评分细则如表 3 所示。课堂知识演讲反映了学生知识学习的全面性和准确性、学生的临场表现能力、表达能力、沟通交流能力及心理素质等,由各小组组长根据实际情况对各项进行评分,具体评价细则如表 4 所示。

表 3 讨论式学习过程评分细则

项目	分值	说明
知识熟练度	30	线上知识学习的熟练情况,主要查看该学生是否进行了线上学习,学习内容是否完全,学习程度是否熟练。
参与度	30	讨论学习过程中,该学生是否对每一个知识点的讨论进行了参与,是否进行了提问或回答,讨论是否积极。
发言情况	20	讨论学习过程中,该学生是否进行了发言,发言的次数的多少,发言的质量如何。
问题解决情况	20	讨论学习过程中,该学生的发言是否解决了其他学生提出的问题,解决质量如何。

表 4 课堂知识点演讲评分细则

项目	分值	说明
团队介绍	5	主要介绍团队成员及各成员的作用。
全面性	30	所讲解的知识点是否全面。
正确性	30	所讲解的知识点是否具有逻辑性,讲解内容是否正确。
语言表达	20	内容熟练,吐字清晰,语言标准,语速恰当,声音响亮,表达无歧义。
形象风度	15	衣着整洁,姿态端庄,礼仪得体,精神面貌积极向上。

终结性评价占比60%，其中实践项目成果占比20%，期末考试占比40%。实践项目成果评价与一般实验评价相比，比较复杂，包含项目的选题、项目方案的设计、项目产品制作过程、项目的作品展示、

项目报告等，具体评分细则如表5所示，根据实际情况对各项进行评分。期末考试指得是线下的期末理论考试，整体测试学生的理论学习效果。

表5 项目式实验成果评分细则

项目	分值	说明
实验项目选题	10	选题是否实用性强、是否可行、与专业方向是否密切相关。
实验项目方案	30	方案的全面性、科学性、先进性、可行性、原创性。
实验操作过程	20	操作过程是否规范、仪器仪表使用是否正确、实验过程是否科学、实验过程是否有记录。
项目成果展示	30	项目成果是否完整、是否可用、是否达标、是否准确可靠、外观是否适用合理、展示是否清楚了。
实验项目报告	10	报告内容的全面性、规范性、数据的准确性、表达的准确性。

3 结语

综上所述，线上线下混合式教育模式，很大程度地利用了网络平台，结合线下翻转课堂，合理地设计教学过程，线上资源和线下课堂教学有效的配合，为学生的学习提供便利。理论教学过程中，学生通过教师发布的线上学习任务和学习的目标，利用网络资源自主学习；线下翻转课堂，学生首先进行小组讨论式学习，然后进行课堂线上考试，再进行课堂知识演讲，最后从各方面的不同学生的表现，教师进行汇总，进行查漏补缺，疏漏知识讲解。认识清楚：学生是学习的主体，教师是教学的主体，是学生学习的辅助。鼓励学习自主，主动探索。实践学习过程中，学生首先选择实验项目，根据项目要求制定项目设计方案，然后进行选材和制作，最后进行产品演示和成果汇报。自主构建知识体系，理论联系实际，通过小组协作共同完成学习任务，实操能力和团队能力得到增强。这样的授课模式让学生愿意主动的学习，

合理使用学习资源，学习效率得到了增强，更好地培养学生的综合能力。

参考文献：

- [1] 王玉生,宋晓燕,张天杰.线上线下结合的教学模式探索[J].华北水利水电大学学报(社会科学版),2019,35(03):39-42.
- [2] 常敬先,赵媛,刘延飞.基于MOOC的“数字电子技术”课程线上线下混合教学模式研究[J].工业和信息化教育,2020(08):33-37.
- [3] 汪蕾.传感器课程的混合式教学模式新探[J].辽宁农业职业技术学院学报,2020,22(03):39-42.
- [4] 赵雪娟,刘馨阳.基于OBE理念的《单片机应用设计》课程教学改革探索[J].电子测试,2020(19):128-130.
- [5] 张晴晴,许雪艳,代光辉.基于项目式教学的《机械工程材料及成形技术》实验教学改革与实践[J].高教学刊,2020(18):139-142.
- [6] 陈秋菊,潘友顺,彭天昊.基于网络教学资源的民办高校《C程序设计》课程教学改革研究[J].电脑知识与技术,2020,16(23):127-128.

(责任编辑:程巍)

【综述】

雌性生殖干细胞的研究进展

陶娟¹, 杨杰¹, 张靖¹, 李明文¹, 王林嵩²

(1. 新乡医学院三全学院生命科学技术学院, 河南新乡 453003; 2. 河南师范大学生命科学技术学院, 河南新乡 453007)

摘要: 从哺乳动物包括人的卵巢表面上皮组织中能够分离出少量的端粒酶活性高、表达干细胞标志、能自我更新和具有高增殖能力的细胞,即雌性生殖干细胞(FGSCs)。虽然FGSCs的发现引起了众多学者对雌性生殖干细胞的关注,但是,对于雌性哺乳动物体内是否存在生殖干细胞(GSCs),仍然存在争议。本文从雌性生殖干细胞的定义及特性、发现历程、存在的争议和雌性生殖干细胞在再生医学、生物工程、动物育种等领域中的应用几方面,综述了雌性哺乳动物生殖干细胞的研究进展,以期推进对雌性生殖干细胞生物学功能及应用的研究。

关键词: 雌性生殖干细胞;哺乳动物;再生

中图分类号: Q954.43

Research progress of female germline stem cells

TAO Juan¹, YANG Jie¹, ZHANG Jing¹, LI Ming-wen¹, WANG Lin-song²

(1. School of Life Science and Technology, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003; 2. College of Life Sciences, Henan Normal University, Xinxiang, Henan 453007)

Abstract: The female germline stem cells (FGSCs) with high telomerase activity, stem cell expression markers, self-renewal and high proliferation ability can be isolated from the surface epithelial tissues of mammalian and human ovaries. The discovery of FGSCs has attracted the attention of many researchers on female germline stem cells. The existence of germline stem cells (GSCs) in female mammals remains controversial. The research progress of female germline stem cells on the definition, discovery process, existing controversy and applications in regenerative medicine, bioengineering, animal breeding and other fields were summarized in this paper. The review will help workers better understand the biological importance of female germline stem cells and promote their application research.

Key words: female germline stem cells; mammal; regenerative

由于存在精原干细胞(spermatogonial stem cells, SSCs),雄性哺乳动物能通过SSCs的不断增殖和分化以维持持续的精子发生,导致雄性哺乳动物比雌性哺乳动物有更长的繁殖年龄^[1-2]。然而,卵泡池固定学说认为,在雌性哺乳动物中,卵巢生殖细胞的增殖只发生在胎儿时期,在出生时或出生后不久,卵母细胞就停止增殖,使卵巢的生殖细胞数量固定。在生殖周期中,随着排卵期的消耗,生殖细胞会逐渐减少,直至衰竭。即哺乳动物出生后的卵巢中不存在生殖干细胞(germline stem cells, GSCs)。由于缺乏可再生的生殖细胞,原始卵泡最终将被消耗,从而导致雌性哺乳动物的生殖年龄比雄性个体的生殖年龄更短。但是,近几十年来,哺乳动物出生后卵巢是

否存在生殖干细胞再生的问题一直备受争议。直到最近几年,GSCs的发现,人们才对出生后哺乳动物卵巢中没有卵子发生的观点提出质疑。哺乳动物卵巢中GSCs的发现打破了垄断生殖医学领域传统的卵泡池固定学说,也引起了众多学者对哺乳动物卵巢中GSCs的特征、体外合适条件下分化为卵母细胞能力和应用的关注^[3-9]。本文对雌性哺乳动物生殖干细胞的研究进展,包括雌性生殖干细胞的定义及特性、发现历程、存在的争议和雌性生殖干细胞在再生医学、生物工程、动物育种等领域中的应用进行简要综述。

收稿日期:2020-10-12

基金项目:国家自然科学基金(NSFC)-河南联合基金项目(U1604179):人精子超快速玻璃化保藏新技术的研究;河南省科技攻关项目(192102310106,202102310386);锌离子螯合剂对玻璃化低温保存卵透明带提前硬化的防御作用研究;C57BL/6小鼠卵巢组织的玻璃化冷冻保存与移植研究;河南省高等学校重点科研项目(20B180011):冷冻保存卵透明带提前硬化的机制研究。

作者简介:陶娟,女,硕士,讲师,研究方向:细胞分子生物学,E-mail:taojuan1114@163.com。

通讯作者:王林嵩,女,博士,教授,研究方向:生物化学,E-mail:041008@htu.cn。

1 雌性生殖干细胞的定义

干细胞是一种具有多能性和自我复制能力的原始未分化细胞,其形态学特征为圆形或卵圆形,细胞小,细胞核较大,高端粒酶活性。干细胞具有两种特性:自我更新即在维持未分化状态的同时进行无限期细胞分裂的能力;全能性或多能性,是分化成胚胎或特殊细胞类型的能力。干细胞按发育阶段的不同可分为胚胎干细胞和成体干细胞,成体干细胞可以进一步分为体细胞干细胞和 GSCs。

GSCs 是一个独特的细胞群,能够产生配子。精原干细胞作为 GSCs 的一种,是雄性哺乳动物在成年期参与精子发生的细胞^[2,10]。另一种 GSCs 是雌性生殖干细胞(female germline stem cells, FGSCs),又叫卵巢生殖干细胞(oogonial stem cells, OSCs),由原始生殖细胞(primary germ cells, PGCs)转化而来,能够定向分化为卵母细胞。如果 FGSCs 被鉴定为 GSCs 的一种,那么它们必须具有自我更新和多能性的特征,在形态、生长模式和功能上与精原干细胞相似。此外,FGSCs 还具备生殖细胞的特殊标记,以区别于卵巢中的其他干细胞。

2 雌性生殖干细胞的发现

早在 1870 年研究者们就提出雌性哺乳动物卵子固定库论,并且这种结论一直雄霸于生殖医学领域。直到 2004 年的一项研究引起了研究者的注意,Johnson^[11]在对出生天数不同的小鼠卵巢内的未闭锁卵泡和闭锁卵泡进行计数时,发现闭锁卵泡增加的数量高于未闭锁卵泡减少的数量,从而提示小鼠卵巢中存在卵泡的再生现象,他们认为小鼠的卵巢中可能存在生殖干细胞。2009 年,Zou 等分别从新生和成年小鼠卵巢中分离纯化出了可以长期培养的生殖干细胞^[12]。将这种细胞转染 GFP 蛋白并移植到经过处理的不育小鼠卵巢内,可以使不育小鼠恢复生殖能力并孕育出含有 GFP 的正常后代。根据这一结果推断,这类细胞就是卵巢内的生殖干细胞,并将其命名为 FGSCs。2010 年 Pacchiarotti 等^[13]也从出生后小鼠卵巢中分离出一种生殖系干细胞并将其在体外培养了 1 年,而且这种生殖系干细胞在体外能够分化产生卵母细胞样的细胞。2012 年 White 等^[14]利用吴际教授等提出的培养与分选方案,从小鼠卵巢中分离纯化出 FGSCs,同时他们用相同的方法从育龄妇女卵巢中成功分离并建系了人类的 FGSCs。随后,越来越多的研究工作表明哺乳动物包括人类的卵巢上皮组织存在着表达干细胞标志、端粒酶活性高、具有高增殖能力并在体外培养能

够被诱导发育成为卵母细胞样细胞的生殖干细胞^[3,15-40]。移植由 FGSCs 形成的完全成熟到减数分裂 II 中期的卵母细胞到小鼠卵巢内,经授精产生可存活的胚胎和后代^[12,14,26,29,41]。

3 雌性生殖干细胞存在的质疑

在 FGSCs 的研究过程中,争议贯穿在整个研究过程中。最初是质疑 Johnson 等^[11]关于卵泡闭锁率的计算方法,质疑者认为其关于闭锁卵泡与非闭锁卵泡的计数方法具有个人主观性,据此来判断卵泡闭锁率并不可靠;并且其对标本的固定方法粗糙,容易造成正常的卵泡发生形态变化而被误认为闭锁卵泡^[42]。为了验证 Johnson 的成年哺乳动物骨髓和外周血能导致新的卵母细胞形成的结论^[43],Eggan 等^[44]通过骨髓移植实验,发现移植的骨髓细胞并不能改善绝经或化疗导致的不育情况。因此,他们认为成年动物的卵母细胞数目是恒定的,不能由循环的生殖干细胞来补充和更新,但他们的实验不能排除成年小鼠卵巢中存在生殖干细胞的可能性。

另一些争论是对基于 DDX4 (DEAD box polypeptide4, 又称 mouse vasa homologue, MVH) 抗体分离 FGSCs 的可行性持怀疑态度^[45-47],如对 Zou 等^[12]实验结果有效性的质疑。质疑的第一点:Zou 等认为 Mvh 是生殖系细胞特定的标记,通过 Mvh 可以筛选出 FGSCs。然而,有研究发现 Mvh 在上皮性卵巢癌中也过表达,它可能是肿瘤发生的有价值的标志物^[48-51]。在 Zou 的实验中并没有证据能够表明分离的细胞与 FGSCs 有更紧密的关系,而与上皮性卵巢癌或癌前病变无关。质疑的第二点:在 Zou 的实验中还选用增殖标记如 BrdU 来筛选 FGSCs,研究表明卵母细胞具有强大的 DNA 双链损伤修复能力^[52],BrdU 也有可能加入卵母细胞 DNA 修复而不是细胞 DNA 复制,所以以此来分选 FGSCs 并不科学。质疑的第三点:在 Zou 等的实验结果中,对于为什么不是所有的不育小鼠都恢复生育能力,而只有 1/3 后代呈 GFP 阳性存在争议。

Zhang 等^[53]构建 Rosa26rbw/+; Ddx4-Cre 转基因小鼠模型,Ddx4 基因的启动子一旦被激活,Ddx4 + 细胞能同时表达红色荧光蛋白,体内示踪卵巢中 Mvh 阳性细胞是否增殖和分化。活细胞成像和卵泡形成实验表明,出生后卵巢中的 Mvh 阳性细胞没有增殖或分化为卵母细胞。因此,他们认为在出生后小鼠卵巢中不存在具有增殖活性的 Mvh 阳性 GSCs,生命早期形成的卵母细胞初始池是整个生育期生殖细胞的唯一来源。随后,Park 等^[54]重复了 Zhang 等^[53]的实验,发现确实存在表达红色荧光蛋白的细

胞,然后将小鼠卵巢细胞通过 FACS 分选,发现有一小部分表达红色荧光蛋白的细胞同时表达 Ddx4 蛋白,体外培养具有增殖能力,表达原始生殖细胞标记物,而另一部分细胞可能由于 Ddx4 启动子的漏洞,只表达红色荧光基因,但并不属于生殖细胞系,因此,体外无增殖活性。

2013 年,Lei 和 Spradling^[55],以及 Yuan 等^[56]对成年小鼠、猕猴卵巢组织进行研究,均未发现有增殖能力的生殖干细胞存在。Kerr 等的研究工作表明^[57],小鼠在 25-100 日龄内原始卵泡数基本保持稳定,经过放化疗可使原始卵泡数明显减少甚至消失,而后卵巢并没有发生卵泡的再生。

部分学者对哺乳动物出生后卵巢中可能存在 FGSCs 这一事实仍持怀疑态度的主要原因之一,即 FGSCs 在正常活鼠卵巢下增殖发育为卵泡的关键证明,至今仍未得到证实。在 Zou 等的^[12]研究工作中出生后小鼠的 FGSCs 能形成卵泡并产生子代的结果可能只在实验条件下发生,并且可能由于 FGSCs 培养基中添加了一些细胞因子导致了细胞行为改变。到目前为止,还没有人能复制这些实验并证明 FGSCs 在生理环境下促进卵泡的形成。不能排除在分离获得的 FGSCs 中混合有卵母细胞和其他细胞。更重要的是,它的后代只来自于新生儿卵巢中的 FGSCs,而不是成人甚至上了年纪的成人卵巢。因此,在确定出生后哺乳动物卵巢内存在 FGSCs 前有必要提出新的证据。

4 雌性生殖干细胞的应用

虽然存在质疑但是基于前期的研究成果,越来越多的学者认可了雌性生殖干细胞的存在,而且随着 FGSCs 分离和体外培养技术的成熟,研究者能够对多种哺乳动物的 FGSCs 进行建系,这些细胞系的建立为其潜在的应用奠定了重要的基础。

4.1 雌性生殖干细胞在维持卵巢功能中的应用

卵巢功能障碍、不孕症、生理或病理性卵巢早衰等临床疾病的主要原因是卵母细胞的缺乏。患者的 FGSCs 可以通过体外初步培养获得,然后,将这些细胞通过微量注射的方式移植回患者的卵巢,形成卵母细胞,弥补卵巢的功能缺陷。对于患有肿瘤的女性,在放射治疗后进行 FGSCs 移植是一种可以保留和恢复生育能力的途径。目前,上述技术已成功地恢复了不育模型小鼠的生殖功能^[4,12,26,58]、改善化疗所致卵巢衰老模型小鼠的卵巢功能^[59]。此外,这一新方法对于绝经后患有与荷尔蒙失衡相关的并发

症如心血管疾病、骨质疏松症、癌症和泌尿系统疾病、认知能力下降和抑郁等的女性,也有帮助^[60]。虽然从实验研究到临床治疗还有很长的路要走,但 FGSCs 的应用将对各种生殖疾病的临床治疗策略产生深远的影响。

4.2 雌性生殖干细胞在体外受精-胚胎移植中的应用

Cohen 等^[61]的研究证实异体线粒体移植技术可以提高体外受精(in-vitro fertilization, IVF)的成功率,目前临床上已经应用自体生殖细胞线粒体能量转移 (autologous germline mitochondrial energy transfer, AUGMENTSM) 的新技术,开发了一种新的生育疗法。这种方法是先从女性自身 FGSCs 中分离出线粒体,在进行卵母细胞胞浆内单精子注射的同时,将所分离的线粒体注射入卵母细胞中,用以提高卵母细胞的质量,从而提高 IVF 的成功率^[5]。Coghlan^[62]用此方法,帮助患者受孕并产婴儿,此婴儿被称为第 1 例干细胞婴儿。到目前为止, AUGMENTSM 的临床应用显示胚胎质量和试管受精成功率有显著提高^[63-64]。

4.3 雌性生殖干细胞在细胞治疗中的应用

胚胎干细胞在细胞治疗领域有着广阔的应用前景。然而,由于伦理和安全的限制,这一问题一直存在争议。诱导多能干细胞具有一定的致瘤性和较低的临床应用效率,因此,有必要寻找新的多能干细胞来源。精原干细胞在一定条件下可在体外转化为多能干细胞,多能干细胞具有与胚胎干细胞相似的特性和分化特征^[65-69]。作为另一种生殖干细胞,FGSCs 可被作为多能干细胞的新来源。实际上, Wang 等人^[70]已经成功地将新生儿和青春期前小鼠的 FGSCs 转化为与胚胎干细胞具有相似特性的雌性胚胎干细胞样细胞 (female embryonic stem-like cells, fESLCs), FGSCs 可以在一定的培养条件下转化为 fESLCs,并可能在细胞治疗中替代胚胎干细胞和多能干细胞。与胚胎干细胞和多能干细胞相比, FGSCs 有许多显著的优势,如可以避免因使用胚胎作为细胞来源涉及的伦理问题,不涉及病毒载体,不需要重新编程。

4.4 雌性生殖干细胞在转基因动物构建中的应用

通过将靶基因导入到 FGSCs,可以建立转基因动物模型。为了确定小鼠的 FGSCs 是否能产生转基因后代,2010 年 Zhang 等用病毒转染的方法将外源基因绿色荧光蛋白 (green fluorescen tprotein, GFP) 基因导入 FGSCs,将 GFP 阳性的 FGSCs 培养 3-5 天,然后将这些 FGSCs 移植到不育小鼠卵巢内,

两个月后,在移植的卵巢中发现大量正常卵泡,包括GFP阳性的卵母细胞。将此不育的雌性小鼠与野生型雄性小鼠进行交配,产生了GFP阳性的后代^[71]。而且Zhang等还选择Dnaic2和Oocyte-G1来验证这种构建转基因小鼠模型的方法,Dnaic2是原发性纤毛运动障碍相关基因,主要在小鼠卵巢、睾丸等表达。Oocyte-G1编码的蛋白是驱动蛋白超家族中的一员,在细胞器和蛋白质运输中起重要作用。将这两个基因分别与慢病毒载体重组并感染FGSCs,然后将修饰过的FGSCs移植到不育小鼠的卵巢中,不育小鼠与野生型雄性小鼠交配,结果转Dnaic2基因的母鼠后代具有遗传性不孕或不育特征;Oocyte-G1转基因母鼠后代出现了生长发育迟缓的现象。该实验成功地证明了通过FGSCs构建转基因动物的可行性。因此,Zhang等开创了通过FGSCs构建转基因动物的新方法。与DNA显微注射、核移植和精原干细胞诱变构建转基因动物的方法相比,该方法具有速度快、成本低、效率高的优点。在未来,它可能作为基因治疗、生物技术研究,特别是转基因动物构建的有力工具。

Zhou等^[72]也使用大鼠的FGSCs构建了转基因fat-1的大鼠。与小鼠相比,大鼠与人类的关系更为密切;因此,FGSCs介导的大鼠转基因动物模型可能更适合一些临床疾病的研究,如卵巢早衰和卵巢不育症。

总之,FGSCs在再生医学、生物工程、动物育种等领域具有广阔的应用前景。虽然FGSCs的发现相对较晚,在实践中存在不足,但作为一种新的干细胞,它将为人们提供广阔的应用前景。未来,人类将从FGSCs的应用中获得巨大的利益。

参考文献:

- [1] Brinster RL. Male germline stem cells: from mice to men [J]. *Science*, 2007, 316(5823): 404-405.
- [2] Guo Y, Hai Y, Gong Y, et al. Characterization, isolation, and culture of mouse and human spermatogonial stem cells [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2014, 229(4): 407-413.
- [3] Zhang Y, Yang Z, Yang Y, et al. Production of transgenic mice by random recombination of targeted genes in female germline stem cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 3(2): 132-141.
- [4] Terraciano P, Garcez T, Ayres L, et al. Cell therapy for chemically induced ovarian failure in mice [J]. *Stem Cells Int*, 2014.
- [5] Woods DC, Tilly JL. Autologous germline mitochondrial energy transfer (AUGMENT) in human assisted reproduction [J]. *Semin Reprod Med*, 2015, 33(6): 410-421.
- [6] Woods DC, Tilly JL. The next (re) generation of ovarian biology and fertility in women: is current science tomorrow's practice? [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(1): 3-10.
- [7] Dunlop CE, Telfer EE, Anderson RA. Ovarian stem cells-potential roles in infertility treatment and fertility preservation [J]. *Maturitas*, 2013, 76(3): 279-283.
- [8] Gheorghisan-Galateanu AA, Hinescu ME, Enciu AM. Ovarian adult stem cells: hope or pitfall? [J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7: 71.
- [9] Virant-Klun I, Zech N, Rozman P, et al. Putative stem cells with an embryonic character isolated from the ovarian surface epithelium of women with no naturally present follicles and oocytes [J]. *Differentiation*, 2008, 76(8): 843-856.
- [10] Goossens E, Van Saen D, Tournaye H. Spermatogonial stem cell preservation and transplantation: from research to clinic [J]. *Human Reproduction*, 2013, 28(4): 897-907.
- [11] Johnson J, Canning J, Kaneko T, et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary [J]. *Nature*, 2004, 428(6979): 145-150.
- [12] Zou K, Yuan Z, Yang ZJ, et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries [J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(5): 631-636.
- [13] Pacchiarotti J, Maki C, Ramos T, et al. Differentiation potential of germ line stem cells derived from the postnatal mouse ovary [J]. *Differentiation*, 2010, 79(3): 159-170.
- [14] White YA, Woods DC, Takai Y, et al. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women [J]. *Nat. Med*, 2012, 18(3): 413-421.
- [15] Zou K, Hou L, Sun K, et al. Improved efficiency of female germline stem cell purification using fragilis-based magnetic bead sorting [J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(12): 2197-2204.
- [16] Imudia AN, Wang N, Tanaka Y, et al. Comparative gene expression profiling of adult mouse ovary-derived oogonial stem cells supports a distinct cellular identity [J]. *Fertil. Steril*, 2013, 100(5): 1451-1458.
- [17] Park ES, Woods DC, Tilly JL. Bone morphogenetic protein 4 promotes mammalian oogonial stem cell differentiation via Smad1/5/8 signaling [J]. *Fertil Steril*, 2013, 100(5): 1468-1475.
- [18] Woods DC, Tilly JL. Isolation, characterization and propagation of mitotically active germ cells from adult mouse and human ovaries [J]. *Nat Protoc*, 2013, 8(5): 966-988.
- [19] Zhou L, Wang L, Kang JX, et al. Production of fat-1 transgenic rats using a post-natal female germline stem cell line [J]. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20(3): 271-281.
- [20] Xie W, Wang H, Wu J. Similar morphological and molecular signatures shared by female and male germline stem cells [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(1): 1439-1441.
- [21] Fakih MH, El Shmouy M, Szeptycki J, et al. The AUGMENTS treatment: physician reported outcomes of the initial global patient experience [J]. *JFIV Reprod Med Genet*, 2015, 3(3): 1-7.
- [22] Grieve KM, McLaughlin M, Dunlop CE, et al. The controversial existence and functional potential of oogonial stem cells [J]. *Maturitas*, 2015, 82(3): 278-281.
- [23] Khosravi-Farsani S, Amidi F, Habibi Roudkenar M, et al. Isolation and enrichment of mouse female germ line stem cells [J]. *Cell J*, 2015, 16(4): 406-415.
- [24] Park ES, Tilly JL. Use of DEAD-box polypeptide-4 (Ddx4) gene promoter-driven fluorescent reporter mice to identify mitotically active germ cells in post-natal mouse ovaries [J]. *Mol Hum Re-*

- prod,2015,21(1):58-65.
- [25] Silvestris E, D'Oronzo S, and Cafforio P, et al. Perspective in infertility; the ovarian stem cells[J]. *J Ovarian Res*,2015,8(1).
- [26] Xiong J, Lu Z, Wu M, et al. Intraovarian transplantation of female germline stem cells rescue ovarian function in chemotherapy-injured ovaries[J]. *PLoS ONE*,2015,10(10):e0139824.
- [27] Ding X, Liu G, Xu B, et al. Human GV oocytes generated by mitotically active germ cells obtained from follicular aspirates[J]. *Sci Rep*,2016,6(1):e1001356-187.
- [28] Lu Z, Wu M, Zhang J, et al. Improvement in isolation and identification of mouse oogonial stem cells[J]. *Stem Cells Int*. 2016.
- [29] Zhang XL, Wu J, Wang J, et al. Integrative epigenomic analysis reveals unique epigenetic signatures involved in unipotency of mouse female germline stem cells[J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1):162.
- [30] Wu CQ, Xu B, Li XY, et al. Tracing a characterizing the development of transplanted female germline stem cells in vivo[J]. *Mol Ther*,2017,25(6):1408-1419.
- [31] Stimpfel M, Skutella T, Cvjeticanin B, et al. Isolation, characterization and differentiation of cells expressing pluripotent/multipotent markers from adult human ovaries[J]. *Cell Tissue Res*, 2013,354:593-607.
- [32] Lee YM, Kim TH, Lee JH, et al. Overexpression of Oct4 in porcine ovarian stem/stromal cells enhances differentiation of oocyte-like cells in vitro and ovarian follicular formation in vivo[J]. *J Ovarian Res*,2016,9:24.
- [33] Niikura Y, Niikura T, Tilly JL. Aged mouse ovaries possess rare premeiotic germ cells that can generate oocytes following transplantation into a young host environment[J]. *Aging*, 2009, 1(12):971-978.
- [34] Virant-Klun I, Rozman P, Cvjeticanin B, et al. Parthenogenetic embryo-like structures in the human ovarian surface epithelium cell culture in postmenopausal women with no naturally present follicles and oocytes[J]. *Stem Cells Dev*,2009,18(1):137-149.
- [35] Silvestris E, Cafforio P, D'Oronzo S, et al. In vitro differentiation of human oocyte-like cells from oogonial stem cells; single-cell isolation and molecular characterization[J]. *Human Reproduction*,2018,33(3):464-473.
- [36] Kang Zou, Jian Wang, Haiwei Bi, et al. Comparison of different in vitro differentiation conditions for murine female germline stem cells[J]. *Cell Proliferation*,2019,52(1).
- [37] Nguyen Huy-Hoang, Nhu Bui Le Quynh, Uyen Nguyen Nhat Thuong, et al. Isolation of female germline stem cells from porcine ovarian tissue and differentiation into oocyte-like cells[J]. *The Journal of reproduction and development*,2019,65(5):423-432.
- [38] Zhang M, Liu L, Cao X, et al. Efficiently accumulating germ-like stem cells from mouse postnatal ovary by in situ tissue culture[J]. *Development, Growth & Differentiation*. 2020, 62(4):223-231.
- [39] Clarkson YL, McLaughlin M, Waterfall M, et al. Initial characterization of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity[J]. *Sci Rep*, 2018,8:6953.
- [40] Patel H, Bhartiya D, Parte S, et al. Further characterization of adult sheep ovarian stem cells and their involvement in neo-oogenesis and follicle assembly[J]. *J. Ovarian Res*. 2018,11:3.
- [41] Zhang C, Wu J. Production of offspring from a germline stem cell line derived from prepubertal ovaries of germline reporter mice[J]. *Mol Hum Reprod*,2016,22(7):457-464.
- [42] Gosden RG. Germline stem cells in the postnatal ovary: is the ovary more like a testis? [J]. *Hum Reprod Update*,2004,10(3):193-195.
- [43] Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M, et al. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood[J]. *Cell*,2005,122(2):303-315.
- [44] Eggan K, Jurga S, Gosden R, et al. Ovulated oocytes in adult mice derive from non-circulating germ cells[J]. *Nature*, 2006, 441(7097):1109-1114.
- [45] Hernandez SF, Vahidi NA, Park S, et al. Characterization of extracellular DDX4- or Ddx4-positive ovarian cells[J]. *Nat Med*, 2015,21:1114-1116.
- [46] Albertini DF, Gleicher NA. Detour in the quest for oogonial stem cells; methods matter[J]. *Nat Med*,2015,21:1126-1127.
- [47] Zhang H, Panula S, Petropoulos S, et al. Adult human and mouse ovaries lack DDX4-expressing functional oogonial stem cells[J]. *Nat Med*,2015,21:1116-1118.
- [48] Hashimoto H, Sudo T, Mikami Y, et al. Germ cell specific protein VASA is over-expressed in epithelial ovarian cancer and disrupts DNA damage-induced G2 checkpoint[J]. *Gynecologic Oncology*, 2008,111(2):312-319.
- [49] Kim KH, Kang Y. J, Jo JO, et al. DDX4 (DEAD box polypeptide 4) colocalizes with cancer stem cell marker CD133 in ovarian cancers[J]. *Biochem Biophys Res. Commun*,2014,447:315-322.
- [50] Virant-Klun I, Stimpfel M. Novel population of small tumour-initiating stem cells in the ovaries of women with borderline ovarian cancer[J]. *Sci Rep*,2016,6(1):129-135.
- [51] Palmirotta R, Silvestris E, D'Oronzo S, et al. Ovarian Cancer: Novel Molecular Aspects for Clinical Assessment[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2017,117:12-29.
- [52] Titus S, Li F, Stobezki R, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans[J]. *Science Translational Medicine*,2013,5(172).
- [53] Zhang H, Zheng W, Shen Y, et al. Experimental evidence showing that no mitotically active female germline progenitors exist in postnatal mouse ovaries[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(31):12580-12585.
- [54] Park ES, Tilly JL. Use of DEAD-box polypeptide-4 (Ddx4) gene promoter-driven fluorescent reporter mice to identify mitotically active germ cells in post-natal mouse ovaries[J]. *Mol Hum Reprod*,2015,21(1):58-65.
- [55] Lei L, Spradling AC. Female mice lack adult germ-line stem cells but sustain oogenesis using stable primordial follicles[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2013,110(21):8585-90.
- [56] Yuan J, Zhang D, Wang L, et al. No evidence for neo-oogenesis may link to ovarian senescence in adult monkey[J]. *Stem Cells*, 2013,31(11):2538-50.
- [57] Kerr JB, Brogan L, Myers M, et al. The primordial follicle reserve is not renewed after chemical or gamma-irradiation mediated depletion[J]. *Reproduction*,2012,143(4):469-76.

- [58] Wu C, Xu B, Li X, et al. Tracing and characterizing the development of transplanted female germline stem cells in vivo[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(6):1408-1419.
- [59] 吴梦, 熊家强, 卢智勇, 秦弦, 王世宣. 卵巢生殖干细胞移植改善化疗小鼠卵巢功能的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(17):3602-3605.
- [60] Woods DC, White YAR, Tilly JL. Purification of oogonial stem cells from adult mouse and human ovaries; an assessment of the literature and a view toward the future[J]. *Reproduct Sci*, 2013, 20(1):7-15.
- [61] Cohen J, Scott R, Alikani M, et al. Ooplasmic transfer in mature human oocytes[J]. 1998, 4(3):269-280.
- [62] Coghlan A. First stem cell baby born[J]. *New Scientist*, 2015, 226(3021):6-6.
- [63] Casper RF, Dela Cruz DB, Mitri F, et al. Preliminary results with autologous egg precursor cell mitochondrial injection during Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) in women with previous poor embryo development; Poster Presented at: Society for Reproductive Investigation, 62nd Annual Scientific Meeting; 2015 March 25-28; San Francisco, CA. 2015.
- [64] Fakhri MH, El Shmouy M, Szeptycki J, et al. The AUGMENTS treatment: physician reported outcomes of the initial global patient experience[J]. *JFIV Reprod. Med. Genet.* 2015, 3(3):1-7.
- [65] Ko K, Arauzo-Bravo MJ, Kim J. Conversion of adult mouse unipotent germline stem cells into pluripotent stem cells[J]. *Nature Protocols*, 2010, 5(5):921-928.
- [66] Izadyar F, Pau F, Marh J, et al. Generation of multipotent cell lines from a distinct population of male germ line stem cells[J]. *Reproduction*, 2008, 135(6):771-784.
- [67] Lim JJ, Kim HJ, Kim KS, et al. In vitro culture-induced pluripotency of human spermatogonial stem cells[J]. *BioMed Research International*, 2013(2013):143028.
- [68] Kanatsu-Shinohara M, Inoue K, Lee J, et al. Generation of pluripotent stem cells from neonatal mouse testis[J]. *Cell*, 2004, 119(7):1001-12.
- [69] Mizrak SC, Chikhovskaya JV, Sadri-Ardekani H, et al. Embryonic stem cell-like cells derived from adult human testis[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(1):158-67.
- [70] Wang H, Jiang M, Bi H, et al. Conversion of female germline stem cells from neonatal and prepubertal mice into pluripotent stem cells[J]. *J Mol Cell Biol*, 2014, 6(2):164-71.
- [71] Zhang Y, Yang Z, Yang Y, et al. Production of transgenic mice by random recombination of targeted genes in female germline stem cells[J]. *J Mol. Cell Biol*, 2011, 3(2):132-141.
- [72] Zhou L, Wang L, Kang JX, et al. Production of fat-1 transgenic rats using a post-natal female germline stem cell line[J]. *Molecular Human Reproduction*, 2014, 20(3):271-281.

(责任编辑:刘鹤香)

PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗晚期食管癌的研究现状

李恭泰¹, 周艳琳²

(1. 新乡医学院三全学院临床医学院, 河南 新乡 453003; 2. 新乡医学院三全学院病原生物学与免疫学教研室, 河南 新乡 453003)

摘要: 食管癌是一种常见的恶性消化道肿瘤, 早期症状隐匿, 晚期预后极差, 死亡率高。传统治疗手段对晚期食管癌治疗的局限性逐渐暴露, 新兴免疫疗法在一系列临床试验中已初显成效, 其中关于阻断 PD-1/PD-L1 信号通路的研究成果最多, 疗效最好, 获 FDA 批准的相关药物最多, 但也存在一些不良反应。本文就免疫检查点抑制剂阻断 PD-1/PD-L1 信号通路抑制肿瘤的原理、相关临床试验、辅助 PD-1/PD-L1 治疗的生物标志物等方面进行系统性阐述。

关键词: 晚期食管癌; 免疫检查点抑制剂; 程序性死亡受体-1; 程序性死亡受体配体-1

中图分类号: R735.1

PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced esophageal cancer

LI Gong-tai¹, ZHOU Yan-lin²

(1. School of Clinical Medicine, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003; 2. School of Basic Medicine, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003)

Abstract: Esophageal cancer is a common malignant gastrointestinal tumor with hidden early symptoms, poor prognosis and high mortality in advanced stage. The limitations of traditional treatment for advanced esophageal cancer have been gradually revealed. Immunotherapy, an emerging tumor treatment, has shown promising results in a series of clinical trials, among which, most research results involved blocking PD-1/PD-L1 signaling pathway which showed the best curative effect. Most drugs invol-

收稿日期: 2020-08-29

基金项目: 河南省科技攻关项目(192102310333); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020385); 新乡医学院三全学院骨干教师培育项目(SQ2020GJS01); 河南省医学教育研究项目(Wjlx2020319); 新乡医学院三全学院校级教改课题(201918); 新乡医学院三全学院大学生科研立项(20190222C)。

作者简介: 李恭泰, 男, 本科在读, 研究方向: 肿瘤免疫的研究, E-mail: 1317859693@qq.com。

通讯作者: 周艳琳, 女, 硕士, 讲师, 研究方向: 抗感染免疫, E-mail: 867531709@qq.com。

ving blockage of PD-1/PD-L1 signaling pathway have been approved by the FDA, but there are also some unknown adverse reactions. In this paper, the principles, related clinical trials, and biomarkers that assist PD-1/PD-L1 therapy will be reviewed systematically.

Key words: advanced esophageal cancer; immune checkpoint inhibitors; programmed death-1; programmed death ligand-1

食管癌是胃肠道常见癌症,具有发病率高,早期症状隐匿,晚期预后差,5年内生存率低(<15%)等特点。2018年全球癌症统计数据显示,全球食管癌新发病例572,000例,死亡509,000例,分别居第七位与第六位^[1]。中国食管癌年新发病例与年死亡病例占全球一半以上。中国人食管癌的组织学类别多为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC),在95%以上。早期的食管癌症状不明显,发现率极低,例如在常规高发区,内镜筛查早期癌发现率仅为约2%^[2]。食管癌早期症状为反复出现的吞咽困难且伴有有哽咽感与异物感,若上述症状持续出现则提示食管癌已进入中晚期。常规治疗(手术,放/化疗,靶向治疗)效果大都不理想,且并发症多,预后差^[3]。免疫疗法在治疗一些实体瘤上的最新成功案例为其在食管癌的治疗提供了启示,其主要推动力之一是免疫检查点抑制剂(immuno-checkpoint inhibitors, ICIs)的应用^[4]。多项针对ICIs的临床研究表明,其在非小细胞肺癌,黑色素瘤,肾细胞癌等的治疗中显示出较好的抗肿瘤效果,在胰腺癌,食管癌等也具有可期的开发前景^[5-7]。但免疫治疗仍存在大量问题,如克服原发性和继发性耐药,相关毒副作用,治疗方案和应用时间的选择等问题^[6-7]。ICIs作为一种新兴的肿瘤治疗手段,有着巨大的潜力。本文从ICIs中的程序性死亡受体-1/程序性死亡受体配体-1(programmed death-1, PD-1/programmed death ligand-1, PD-L1)阻断剂抑制食管癌的原理,临床应用现状,辅助PD-1/PD-L1治疗的生物标志物等方面进行阐述。

1 PD-1/PD-L1 阻断剂抗肿瘤的机理

人体免疫系统在癌症治疗中具有双重作用,其主要作用是消除肿瘤细胞,但同时还通过癌症免疫编辑的动态过程来塑造免疫原性并促进肿瘤进展。肿瘤细胞通过编辑宿主免疫力(消除,平衡和逃逸)可逃避了肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的免疫防御,这主要体现在平衡阶段持续的免疫压力促成了肿瘤新变体的形成,肿瘤免疫的效果至此将会严重削弱^[8-9]。

在过去的二十年中,几项有关癌症免疫逃逸的研究表明,潜在机制的最重要组成部分之一是PD-1/PD-L1介导的免疫抑制共信号(免疫检查点)^[8]。PD-1是T细胞上的一种检查点分子,是CD28家族

成员的细胞表面蛋白,其具有限制正常机体的适应性免疫,并防止自身免疫或炎症反应的作用。静止的T细胞中PD-1仅少量表达,癌症患者的PD-1则在TME中的T细胞上的过量表达,其配体是PD-L1和PD-L2,分别表达于上皮及其他类型的肿瘤细胞和APC^[10]。Nishimura^[11]等证明了PD-1缺陷的小鼠中有典型的狼疮样肾小球肾炎和破坏性关节炎的自发性发展,从而得出结论PD-1是一种免疫抑制分子。事实上,PD-L1/PD-1结合对TME中的T细胞存在至少三种作用:抑制细胞周期进程,产生诱导型调节性T细胞(inducible regulatory T, iTreg)以及T细胞代谢的重编程^[12]。据报道,在80%的食管癌患者中,肿瘤细胞的PD-L1与PD-L2表达率约为35%-45%^[13]。表达于肿瘤细胞的PD-L1/PD-L2与活化T细胞上的PD-1接合,导致T细胞功能衰竭,释放免疫抑制分子,这有利于肿瘤细胞逃脱免疫监视^[9]。而免疫系统具有特异性、持久性、适应性的特点,肿瘤细胞长期逃逸,则易形成免疫耐受^[14]。此外,被破坏PD-1的嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)有着更强的抗肿瘤效果,其机制与CAR-T细胞的对肿瘤细胞的PD-1破坏作用有关^[15]。ICIs通过阻断这些信号通路,克服逃避和抑制机制,并使免疫细胞,尤其是CD8⁺T细胞对肿瘤发起攻击。近年来,这一领域取得了不少重大成就,但多为开发可阻断PD-1信号转导的抗体类的药物^[16]。

研究显示,使用Pembrolizumab长达两年的PD-L1阳性的晚期和转移性食管癌患者,其客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)与总生存期(overall survival, OS)均较为可观,且具有较好的安全性,这提示PD-1/PD-L1的表达率与患者OS呈正相关^[7,17-18]。利用这些单克隆抗体阻断相关的免疫信号通路可以显著活化T细胞,增强其杀伤力,从而为食管癌的治疗提供新方案^[19]。考虑到当前免疫疗法机制复杂,研究尚不完善,所以在选择单一免疫治疗或作为传统放化疗的辅助治疗手段时,应充分考虑药物之间可能存在的相互作用,并分析在不同阶段用药所产生的不同效应。

2 抗PD-1/PD-L1药物的临床应用

2.1 晚期一线

多项研究表明,一线采用化疗联合免疫疗法对

食管癌有着显著的效果。其机制与患者此阶段相对健全的免疫系统不无关系,故而在此阶段的化疗、放疗配合免疫治疗,能够明显地提升患者的生存获益^[20]。

2.1.1 Pembrolizumab Yelena 等^[21]开展的一项针对 HER2 阳性食管、胃或胃食管交界性癌症患者 ($n = 37$) 二期研究 (NCT02954536), 采用了 Pembrolizumab 联合 Trastuzumab 应用于初始诱导周期, 与治疗周期 (化疗) 交替进行。患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 缓解率和中位 OS 较化疗方案明显提高, 17% 的患者完全缓解 (complete remission, CR), 仅 4 例发生了免疫相关的不良事件。故有理由认为, 在一线治疗食管胃癌中使用 Trastuzumab 和化疗并添加 Pembrolizumab 是安全有效的。Kato^[22] 等的研究中选择使用一线化疗, 联合 Pembrolizumab 治疗晚期食管癌。主要研究终点为所有患者, 以及 PD-L1 合并阳性评分 (Combined Positive Score, CPS) ≥ 10 的患者亚组的 PFS 和 OS。该研究目前正在进行中, 其生物标志物数据可能有助于干预免疫疗法的功效, 并帮助选择可受益于 Pembrolizumab 的人群。

2.1.2 Nivolumab 关于 Nivolumab 用于一线治疗食管癌的研究较少, 较早的 Checkmate 649^[23] 研究发现 Nivolumab 联合化疗在一线治疗食管腺癌, 患者的 OS 与 PFS 有着显著提升。而正在进行的 CheckMate-648 (NCT03143153) 是一项选取了无法切除的晚期复发或转移性, 且未经治疗过的 ESCC 患者 ($n = 939$) 进行的研究, 可评估在 ESCC 患者的一线治疗中使用 Nivolumab 方案与化疗方案的关系。其安全性与疗效尚需更多的实验进行评估。

2.1.3 Tislelizumab Tislelizumab 是一种阻断 PD-1 的单克隆抗体, 在实体瘤患者中, 无论 PD-L1 表达量如何, 其均表现出了抗肿瘤活性^[24], 在一线化疗联合免疫治疗的临床试验中表现出良好的患者耐受性与持久的抗肿瘤活性。Xu^[25] 等研究了 Tislelizumab 联合化疗作为一线治疗晚期 ESCC 安全性, 和初步抗肿瘤活性 (NCT03469557)。ESCC 患者接受 Tislelizumab 每三周一次联合化疗方案。相比于其他 ESCC 治疗方案, 该方案的直接患者受益不算明朗, 但其表现出的持久的反应性和可控的耐受性, 有继续研究改进的价值。Xu 等人^[26] 进行的 Tislelizumab 联合化疗对一线治疗晚期 ESCC 患者产生了不错的效果, 并在降低耐药性方面表现优秀。随后一项针对 Tislelizumab 作为一线治疗与化疗联合治疗晚期不可切除/转移性 ESCC 患者 ($n = 480$) 的疗效和安全性的研究 (NCT03783442) 开展并在进行

中, 其结果可进一步论证 Tislelizumab 在一线治疗联合化疗治疗 ESCC 的疗效与安全性, 并评估可能的不良反应。

2.1.4 Camrelizumab Camrelizumab (SHR-1210) 在治疗未接受过相关治疗的晚期局部 ESCC 患者中, 也存在相关实验。Wang 等进行的 NCT03671265 和 NCT03222440 项目目前正在进行 Camrelizumab + 化疗 + 放疗或 Camrelizumab + 放疗或单一 Camrelizumab 在治疗晚期局部 ESCC 的疗效研究。一些一线免疫直接联合化疗治疗食管癌的方案在临床上已初显成效, 越来越多的研究者也投入到了免疫治疗早期应用的研究中, 这或许可以成为未来一线抗食管癌的常规手段, 期待更多扩大样本量的临床试验结果。

2.2 晚期二线

晚期食管癌预后往往较差, 单纯的一线治疗已远无法满足大多数患者的需求。当前治疗晚期 ESCC/转移性食管鳞状细胞癌 (metastatic esophageal squamous cell cancer, mESCC) 尚无标准的二线方案, 围绕铂类, 伊立替康, 紫杉醇等化疗药物进行的晚期二线化疗方案的研究较多, 但相比较于化疗联合免疫治疗的方案, 单纯化疗的作用有限^[27]。有学者认为: 在过去的 30 年中, 基于化学疗法的改善微乎其微, 目前的工作集中在靶向疗法和免疫疗法上^[28]。

2.2.1 Camrelizuma Huang^[29] 等研究了晚期/转移性 ESCC 的中国患者, 在先前的一线化疗中进展 (或不耐受), 选择 Camrelizumab 对比化疗作为二线治疗, 主要研究终点是 OS。结果显示, 相比于化疗组, Camrelizumab 组中位随访时间、中位 OS、PFS 有着明显改善。Camrelizumab 组严重不良事件与治疗相关死亡数略多于化疗组。与化疗相比, 二线 Camrelizumab 可显著改善晚期或转移性 ESCC 患者生存获益, 且安全性相对可控, 是中国患者标准二线治疗的潜在选择。

2.2.2 Pembrolizumab Metges^[30] 等发现与化疗相比, Pembrolizumab 显著改善了 ESCC 人群的 OS, ORR 也有显著改善, 且有效率 (16.7%) 高于其他治疗方案, 不良反应较化疗组发生率也明显更低, 且没有新的不良反应发生。这足以说明二线使用 Pembrolizumab 可显著改善 ESCC 患者的生存获益, 且在中国亚组人群的中位 OS 达到 12 个月, 超过了整体人群治疗的数据。Pembrolizumab 已被 FDA 批准用于 PD-L1 CPS ≥ 10 的转移性/晚期 ESCC 患者作为挽救性化疗药物。尽管很少见, 与 Pembrolizumab 相关的致命反应已有报道, 但 Pembrolizumab 的不良事件发生率仍低于常规细胞毒性药物^[31]。综合分析认为: ①二线使用 Pembrolizumab 有效的患者仍为少

数。②尽管 Pembrolizumab 的(致命)不良反应发生率相比常规化疗药低,但考虑到食管癌的地域性(中国)差异,仍可能存在未知的严重不良反应未被发现。在将其纳入常规二线治疗方案之前,尚需更多大样本的临床试验进一步验证其安全性与疗效。

2.2.3 Nivolumab Kato^[32]等研究了难治性或不耐受既往化疗的晚期 ESCC 患者,分别接受 Nivolumab 或化疗方案的疗效对比。相比化疗组,Nivolumab 组显著提高了 OS,且安全性与耐受性显著良好。无论患者的肿瘤 PD-L1 表达水平如何,使用 Nivolumab 都能获得生存益处(该属性是 Pembrolizumab 所不具备的)。在患者的健康相关生活质量报告中,与化疗相比,Nivolumab 有显著的临床意义上的进展,其有望成为新标准中的二线治疗方案。但笔者认为该研究仍具有其局限性,尽管其选择患者多来自亚洲,但考虑到食管癌地域性差异较大的特点,国内患者二线单用 Nivolumab 的疗效与安全性仍有待进一步的临床研究。此外,根据 Zhang^[33]等建立的反映 ATTRACTION-3 试验中患者的 Markov 模型显示,从中国社会的角度来看,与化疗相比,Nivolumab 不是一种经济有效的治疗选择。

Meindl-Beinker^[34]等评价了 Nivolumab / ipilimumab 作为二线治疗在老年晚期 ESCC 患者中带来的生存获益。初始阶段先进行 Nivolumab 安全性试验,6 周后进行安全性评估,通过者可接受 Nivolumab / ipilimumab 联合疗法,或继续进行 Nivolumab 单药治疗。该实验目前正在进行中,二线联合应用 PD-L1 与 CTLA-4 阻断剂,有潜力为二线治疗患者带来更大的生存获益,不过两药连用可能存在更多的(致命)不良反应,期待更多的临床结果进行论证。

2.2.4 Tislelizumab Vitginia 等研究比较了 Tislelizumab 与化疗作为晚期不可切除/mESCC 患者的二线治疗的疗效(NCT03430843),主要研究终点为意向治疗(intent to treat,ITT)组中的 OS。该研究目前正在进行中,其结果可评估 Tislelizumab 针对该类患者,作为二线治疗的疗效和安全性。

2.2.5 Toripalimab Xu^[35]等对 59 例晚期难治性 ESCC 患者进行了 Tislelizumab 治疗,ORR 为 18.6%,mDOR 为 11.2 个月,30.5% 的患者发生相关不良反应,这个结果是可以接受的,有进一步临床研究的价值。此外,Wang 等(NCT03811379)评估了 Toripalimab 作为单药治疗小细胞食管癌(Small cell esophageal carcinoma,SCCE)患者的抗肿瘤活性,安全性和耐受性,并探讨该方案中潜在生物标志物,主要研究终点为 ORR。该研究结果有助于阐明 Toripalimab 在治疗化疗失败的 SCCE 患者中的疗效,从

而为进一步的大规模临床研究提供基础。

2.3 晚期三线及以上

对于经过二线及以上全身性治疗后又进展,转移的食管癌的患者,有效的治疗手段将会严重受到限制,故该阶段的免疫治疗方案有一定的开发潜力。

2.3.1 Pembrolizumab 关于 KEYNOTE-028,KEYNOTE-059 和 KEYNOTE-180 试验报道较多,总体上显示了 PD-L1 阳性的晚期食道癌患者,接受了 Pembrolizumab 后,毒性率和抗肿瘤活性是可接受的,与治疗相关的死亡无或极少^[36]。其中,Doi 等^[37]研究了 PD-L1 阳性实体肿瘤中的 Pembrolizumab 的疗效,显示出了可控的毒性和持久的抗肿瘤活性,尽管中位 PFS 的改善差强人意,但 OS 与安全性可以接受,应注意其无法得出有关 PD - L1 阴性人群中反应的证据。在后来的 KEYNOTE - 180,其中观察到 PD-L1 阳性的 ESCC 患者 ORR 明显高于其他类型的患者,无特异性不良反应^[38]。故在尚无有效治疗选择的情况下,Pembrolizumab 可为经二线处理的食道癌患者提供持久的抗肿瘤活性,并具有可控的安全性。PD-L1 阳性的 ESCC 患者使用 Pembrolizumab 可以显示出更好的疗效。

Bang^[39]等在研究未曾治疗过的复发性或转移性胃/胃食管连接部腺癌时发现,Pembrolizumab 在该类人群显示出抗肿瘤活性,并且作为单一疗法/联合化疗耐受性良好。其中,联合化疗的中位随访时间较短,但发生不良反应的患者比率更高。至于 Pembrolizumab 单用或联合化疗对晚期后线食管癌患者的应用,我们尚需更多的证据辨析不良反应的发生率的提高是否与联合疗法的应用存在联系。

Pembrolizumab 不仅在一二线治疗中显示出了可观的疗效与安全性,在后期治疗中也有着优于传统化疗方案的功效。我国药品监督管理部门于 2019 年 8 月受理了 PD-1 ICIs Pembrolizumab 治疗局部晚期或转移性食管癌的申请,该申请的获批有望为国内晚期姑息治疗的患者带来福音。但对于相关不良反应,仍需要更多的探索与分析,希望 Pembrolizumab 能够为食管癌患者带来优于传统疗法的获益。

2.3.2 Nivolumab Vivaldi 等^[40]的结果表明,Nivolumab 单用在亚洲难治性食管癌人群中使用 Nivolumab 具有可控的安全性,并希望具有持久作用,该药物可为难治性晚期 ESCC 患者提供一种新的治疗方法。Kato^[41]等人研究了 Nivolumab 在日本 ESCC 中的长期疗效及其与疾病生物标记物的关系,纳入难治性/化疗失败/不可根治性切除的食管癌患者,使用 Nivolumab 3 mg/kg Q2W。结果显示 ORR,中位 OS 和生存率分别为 17.2%,10.78 个月和

17.2%,具有一定稳定性。将通常为1年的肿瘤负荷维持在了2年,这表明 Nivolumab 治疗 ESCC 有着长期的疗效。此外,PD-L1 阳性患者对 Nivolumab 的反应性,PFS,OS 均高于 PD-L1 阴性患者,且肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte,TIL)中位数大于63.75%的患者中位 OS 延长。故若要预测可能从 Nivolumab 治疗中获益的群体,对 PD-L1 的表达与 TIL 作为潜在生物标志物进行研究是非常有必要的。

INEC-study(NCT03544736)在标准放疗方案同时给予的 Nivolumab,以治疗不同时期的食管癌。该研究目前正在进行中,其结果有利于论证晚期姑息治疗患者放化疗联合 Nivolumab 的有效性与安全性。此外,在 Kelly 等进行的 CheckMate 577(NCT02743494)实验中,选择食管癌或胃食管交界癌行手术切除并接受化疗的患者,对比使用 Nivolumab 与安慰剂对患者无病生存期的影响,该研究目前正在进行中。这些实验的成果有利于进一步评估 Nivolumab 的实际应用价值。

2.3.3 Camrelizumab 单用对比化疗 Camrelizumab 作为一种 PD-1 抑制剂,已在中国获批用于治疗复发性或难治性经典霍奇金淋巴瘤。此外,有研究(NCT03222440, NCT03187314, NCT02742935)显示其在治疗晚期恶性 ESCC 时,联合化疗或单用显示出了不错的疗效与安全性^[42]。Huang^[43]等人研究了抗 Camrelizumab 在复发或转移性 ESCC 患者中的安全性,疗效和生物标志物。选择难治性或不耐受先前化疗的晚期 ESCC 患者。主要研究终点是 Camrelizumab 的安全性和耐受性。ORR,疾病控制率,PFS 是可接受的,仍需注意到,PD-L1 阳性患者的疾病控制率显著高于阴性患者。尽管绝大多数患者发生了治疗相关不良反应,但都是可控的。还有实验表明 Camrelizumab 的应用可导致反应性毛细血管血管瘤,而且与剂量有关^[44]。以上结果表明 Camrelizumab 对 ESCC 患者具有可控的安全性,以及一定的抗肿瘤活性。该研究还探讨了候选生物标志物(PD-L1 和体细胞突变负荷)与 Camrelizumab 疗效之间的关联。突变负荷、新抗原、新表位分析有望成为食管癌患者潜在的肿瘤标志物。

当前后线治疗晚期食管癌的有效手段较少,免疫治疗在实验结果上证明了其疗效优于现有化疗与靶向药物治疗。在对于食管癌生物标志物的探索或许会为未来免疫治疗提供更有效的方案。

3 辅助 PD-1/PD-L1 治疗的生物标志物

T 细胞免疫球蛋白粘蛋白结构域 3(T-cell immunoglobulin mucin domain 3,TIM-3)与 Galectin-9 结

合可抑制 T 细胞活性,出现 T 细胞耗竭现象,而阻断 TIM-3 则会停止^[45]。在肺癌小鼠模型中发现,抗 TIM-3 + 抗 PD-1 组比单纯抗 PD-1 组生存率收益显著提高^[46],故 TIM-3 抗体治疗有望帮助解决抗 PD-1 的耐药问题。此外,TIM-3 可能诱导 TME 中 NK 细胞功能障碍,可作为食管癌预后的新标志^[47]。Wang^[48]等研究在抗 PD-1 治疗的晚期食管癌患者中,血液乳酸脱氢酶可作为一个潜在标志及强大独立生存因素;Zhu^[49]等发现肿瘤突变负荷(Tumor Mutation Burden,TMB)可作为 PD-1/PD-L1 抑制剂的更好生物标志;Fu^[50]等发现 MTDH(异黏蛋白)和 Vimentin(波形蛋白)的表达增加可能与食管癌的发生、发展密切相关,MTDH 对食管癌术后患者判断预后,可能有一定的作用;最近证明了一种 lncRNA(SNHG20)通过调节 PD-L1 途径可促进 ESCC 的生长和转移,这对判断食管癌预后有利^[51];NCT02915432 实验对接受 toripalimab 的 ESCC 患者进行 11q13 染色体区域的扩增,发现 ORR 和 PFS 降低,该染色体区域有继续探索的价值^[35]。当前,单个生物标记的预测作用是有限的,将来可能会使用多个生物标记的组合预测模型。

4 总结与展望

免疫疗法是当前新兴肿瘤疗法的研究热点。本文着重分析了当前临床应用 PD-1/PD-L1 类 ICIs 治疗晚期食管癌的现状,这些结果有助于进一步论证免疫疗法的有效性与安全性,为免疫疗法常规化治疗的进展做铺垫。但免疫疗法仍存在一些不同程度与类型的不良反应,对此在改进疗法的同时,不断尝试新的技术与方案。目前,很少有生物标志物可以准确预测免疫疗法的疗效与不良反应,已知 PD-L1,TMB,MSI-H 等生物标志物与免疫疗法的功效/不良反应有关,但关于其具体机制,尚需更多的前瞻性试验来进一步研究^[52];鉴于食管癌具有较大的地区/个体差异性,多手段联合(手术,放化疗,靶向治疗,免疫治疗)仍是当前研究热点。笔者认为,在现有的免疫疗法基础上,应大胆进行前瞻性实验以预测更多的肿瘤生物标志物,结合临床试验对不同的治疗方案的论证,食管癌的免疫治疗将有望为更多不同类型的患者带来福音。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 王立东,韩文莉,宋昕,等.食管癌研究关键科学问题的认识和

- 思考[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(02): 83-89.
- [3] 食管癌诊疗规范(2018年版). 中华消化病与影像杂志(电子版)[J], 2019, 9(04): 158-192.
- [4] Kruger S, Ilmer M, Kobold S, et al. Advances in cancer immunotherapy 2019 - latest trends[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 268.
- [5] Aroldi F, Zaniboni A. Immunotherapy for pancreatic cancer: present and future[J]. Immunotherapy, 2017, 9(7): 607-616.
- [6] Aspeslagh S, Marabelle A, and Soria JC, et al. Upcoming innovations in lung cancer immunotherapy: focus on immune checkpoint inhibitors[J]. Chin Clin Oncol, 2015, 4(4): 48.
- [7] Zhao Q, Yu J, Meng X. A good start of immunotherapy in esophageal cancer[J]. Cancer Medicine, 2019, 8(10): 4519-4526.
- [8] Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, et al. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. International Journal of Clinical Oncology[J]. 2016, 21(3): 462-473.
- [9] Stephen B, Hajjar J. Overview of Basic Immunology and Clinical Application[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1244: 1-36.
- [10] Lin X, Lu X, Luo G, et al. Progress in PD-1/PD-L1 pathway inhibitors: From biomacromolecules to small molecules[J]. Eur J Med Chem, 2020, 186: 111876.
- [11] Chamoto K, Al-Habsi M, Honjo T. Role of PD-1 in Immunity and Diseases[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, 410: 75-97.
- [12] Bai J, GAO Z, Li X, et al. Regulation of PD-1/PD-L1 pathway and resistance to PD-1/PD-L1 blockade[J]. Oncotarget, 2017, 8(66): 110693-110707.
- [13] Jackie Oh S, Han S, Lee W, et al. Emerging immunotherapy for the treatment of esophageal cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(6): 667-677.
- [14] Davar D, Zarour HM. Immunological Targets for Immunotherapy: Inhibitory T cell Receptors[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2055: 23-60.
- [15] McGowan E, Lin Q, Ma G, et al. PD-1 disrupted CAR-T cells in the treatment of solid tumors: Promises and challenges[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109625.
- [16] Shergold AL, Millar R, Nibbs RJB. Understanding and overcoming the resistance of cancer to PD-1/PD-L1 blockade[J]. Pharmacological Research, 2019, 145: 104258.
- [17] Balar AV, Weber JS. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2017, 66(5): 551-564.
- [18] Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients with Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus[J]. JAMA Oncology, 2019, 5(4): 546.
- [19] Palucka AK, Coussens LM. The Basis of Oncoimmunology[J]. Cell, 2016, 164(6): 1233-1247.
- [20] Gough MJ, Sharon S, Crittenden MR, et al. Using Preclinical Data to Design Combination Clinical Trials of Radiation Therapy and Immunotherapy[J]. Semin Radiat Oncol, 2020, 30(2): 158-172.
- [21] Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. The Lancet Oncology, 2020, 21(6): 821-831.
- [22] Kato K, Shah MA, Enzinger PC, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer[J]. Future Oncology, 2019, 15(10): 1057-1066.
- [23] Janjigian Y, Adenis A, Aucoin J-S, et al. Checkmate 649: A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of nivolumab (Nivo) plus ipilimumab (Ipi) versus oxaliplatin plus fluoropyrimidine in patients (Pts) with previously untreated advanced or metastatic gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2017, 35: TPS213-TPS213.
- [24] Shen L, Guo J, and Zhang Q, et al. Tislelizumab in Chinese patients with advanced solid tumors: an open-label, non-comparative, phase 1/2 study[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1).
- [25] Xu J, Bai Y, Xu N, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma[J]. Clinical Cancer Research, 2020.
- [26] Xu N, Yuan X, Wang B, et al. Tislelizumab in combination with chemotherapy for the treatment of Chinese patients (pts) with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): Results from one cohort of an ongoing phase 2 study[J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 37: 14-14.
- [27] Randrian V, Adenis A, Desrame J, et al. Nal-IRI/LV5-FU versus paclitaxel as second-line therapy in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma (OESIRI)-PRODIGE 62: A multicentre, randomised, non-comparative phase II study[J]. Dig Liver Dis, 2020, 52(3): 347-350.
- [28] Ku GY. Systemic therapy for esophageal cancer: chemotherapy[J]. Chin Clin Oncol, 2017, 6(5): 49.
- [29] Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J]. The Lancet Oncology, 2020, 21(6): 832-842.
- [30] Metges JP, Francois E, Shah MA, et al. The phase 3 KEYNOTE-181 study: pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer[J]. Annals of Oncology, 2019, 30.
- [31] Yamamoto S, Kato K. Pembrolizumab for the treatment of esophageal cancer[J]. Expert Opinion on Biological Therapy, 2020: 1-7.
- [32] Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. The Lancet Oncology, 2019, 20(11): 1506-1517.
- [33] Zhang PF, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Futuremedicine, 2020, 16(17): 1189-1198.
- [34] Meindl-Beinker NM, Betge J, Gutting T, et al. A multicenter open-label phase II trial to evaluate nivolumab and ipilimumab for 2nd line therapy in elderly patients with advanced esophageal squamous cell cancer (RAMONA)[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 231.
- [35] Xu Z, Li H, Dong Y. Incidence and PD-L1 Expression of MET 14 Skipping in Chinese Population: A Non-Selective NSCLC Cohort Study Using RNA-Based Sequencing[J]. OncoTargets and Therapy, 2020, 13: 6245-6253.

- [36] Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *The Lancet*, 2018, 392(10142):123-133.
- [37] Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(1):61-67.
- [38] Kato K, Kojima T, Hochhauser D, et al. Pembrolizumab in previously treated metastatic esophageal cancer: Longer term follow-up from the phase 2 KEYNOTE-180 Study [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37:4032-4032.
- [39] Bang Y-J, Kang Y-K, Catenacci DV, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4):828-837.
- [40] Vivaldi C, Catanese S, Massa V, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Esophageal Cancers: are we Finally Finding the Right Path in the Mist? [J] 2020, 21(5).
- [41] Kato K, Doki Y, Ura T, et al. Long-term efficacy and predictive correlates of response to nivolumab in Japanese patients with esophageal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(5):1676-1684.
- [42] Markham A, Kean SJ. Camrelizumab: First Global Approval. *Drugs* [J], 2019, 79(12):1355-1361.
- [43] Huang J, Xu B, Mo H, et al. Safety, Activity, and Biomarkers of SHR-1210, an Anti-PD-1 Antibody, for Patients with Advanced Esophageal Carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6):1296-1304.
- [44] Teng Y, Guo R, Sun J, et al. Reactive capillary hemangiomas induced by camrelizumab (SHR-1210), an anti-PD-1 agent [J]. *Acta Oncol*, 2019, 58(3):388-389.
- [45] 陆思芸, 林峰, 吴炯. 一种新的免疫检查点分子——TIM-3 [J]. *生物产业技术*, 2017, (05):64-69.
- [46] Koyama S, Akbay EA, Li YY, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints [J]. *Nature Communications*, 2016, 7(1).
- [47] Zheng Y, Li Y, Lian J, et al. TNF- α -induced Tim-3 expression marks the dysfunction of infiltrating natural killer cells in human esophageal cancer [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2019, 17(1).
- [48] Wang X, Zhang B, Chen X, et al. Lactate dehydrogenase and baseline markers associated with clinical outcomes of advanced esophageal squamous cell carcinoma patients treated with camrelizumab (SHR - 1210), a novel anti - PD - 1 antibody [J]. *Thoracic Cancer*, 2019.
- [49] Zhu J, Zhang T, Li J, et al. Association Between Tumor Mutation Burden (TMB) and Outcomes of Cancer Patients Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors: A Meta-Analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:673.
- [50] 付娟娟, 徐茜, 杨晨晨. 异黏蛋白及波形蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其预后的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(07):867-872.
- [51] Ding L, Lu S, Li Y. Regulation of PD-1/PD-L1 Pathway in Cancer by Noncoding RNAs [J]. 2020, 26(2):651-663.
- [52] Jiao R, Luo H, Xu W, et al. Immune checkpoint inhibitors in esophageal squamous cell carcinoma: progress and opportunities [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:6023-6032.

(责任编辑:刘培培)

自闭症儿童沟通障碍的体育游戏干预探讨

许锦秀, 付浩, 周薇, 魏慧平, 汪旭, 刘晨曦, 韩金珠
(新乡医学院三全学院基础医学院, 河南 新乡 453003)

摘要: 自闭症是当今困扰儿童正常生理、心理发育的顽疾, 沟通障碍乃是自闭症儿童最首要的特征之一, 可至今却没有一种方法可以根治。科学家们普遍认为, 自闭症儿童经过科学系统的体育疗法, 可以提升自我感知能力。体育疗法对绝大多数自闭症儿童的沟通障碍、刻板 and 交往能力等发展具有积极的作用。体育游戏作为体育疗法的一种, 本身具有很强的趣味性和竞争性, 加之游戏规则的约束性, 以结果判输赢的好奇心, 寓教于乐, 使自闭症儿童在游戏中感受到快乐, 而且能够提升主动沟通能力。因此, 本文采用文献法、综合分析法等探讨自闭症儿童沟通障碍的体育游戏干预策略, 以期为临床治疗提供一定的参考。

关键词: 自闭症儿童; 沟通障碍; 体育游戏

中图分类号: G898

Sports game intervention of communication disorder in autistic children

XU Jin-xiu, FU Hao, ZHOU Wei, WEI Hui-ping, WANG Xu, LIU Chen-xi, HAN Jin-zhu

(School of Basic Medicine, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000)

Abstract: Autism is a persistent disease that disturbs children's normal physical and mental development, and communi-

收稿日期: 2020-08-28

基金项目: 2020 年教育部人文社会科学研究一般项目 - 自闭症儿童身心问题与体育策略的干预实验研究 (20YJC890033)。

作者简介: 许锦秀, 女, 硕士, 研究方向: 健康管理及运动医学, E-mail: 149068608@qq.com。

通讯作者: 韩金珠, 男, 副教授, 研究方向: 神经损伤与修复, E-mail: 2871850074@qq.com。

communication disorder is one of the most important characteristics of children with autism. There has been no one method so far can be a radical cure. Scientists generally agree that undergoing a scientific and systematic sports therapy, self-perception can be improved. Sports therapy plays a positive role in the development of communication disorder, stereotyping and communicative ability of the vast majority of autistic children. Sports game is very interesting and competitive, and the rules of the game are binding. The curiosity to win determined by the outcome and edutainment can make autistic children feel happy and enhance the active communication ability. In this paper, literature review and comprehensive analysis are used to explore the intervention strategies of sports game in autistic children with communication disorders to provide some reference for clinical treatment.

Key words: autistic children; communication disorder; sports game

从医学角度来看,沟通障碍是当今自闭症儿童的最主要的障碍之一^[1]。虽然一些自闭症儿童能进行一些简单的发音,但由于语音和表达方式等原因,常常不能被其他人所理解。通过体育游戏的教学模式,能够对自闭症的儿童进行很好的心理调节,在游戏过程中不但能够提高自闭症儿童的身体素质,同时也能够使其产生更加乐观的情绪,提高其沟通的意愿^[2-3]。著名的儿童心理学家和教育学家皮亚杰指出^[4]:要提高儿童的智慧,就要不断加强儿童运动。可以说,在儿童阶段更多的运动能够提高自闭症儿童的自信心,搭建与同学和老师更好的关系,培养出自信和自我独立意识以及沟通能力。

1 体育游戏的作用

自闭症干预方法有多种,而体育游戏是根据自闭症患儿身心发展特点,通过各种体育锻炼形式的一种教学活动^[5]。体育游戏里面的跑、跳、投等运动,能够激发自闭症患儿的积极性,在刺激自闭症患儿的语言沟通能力的同时也增强了体质^[6-8]。

体育游戏具有多元的趣味性,游戏活动的过程可激发自闭症患儿的感知力、观察力以及形象思维等能力,促进自闭症患儿沟通能力的发展^[9],对自闭症儿童康复训练有积极作用^[10]。体育游戏的竞争性表现在过程中的顽强战斗、勇敢拼搏精神。不但可以增强自闭症患儿的竞争意识,还可促进自闭症患儿沟通能力的不断完善。体育游戏需要团队的相互配合才能完成,在团队配合的游戏中,可增强自闭症患儿的团队合作意识,刺激患儿的主动沟通的能力,有助于患儿社交能力的提升^[11-12]。在体育游戏的教学中,对于患儿取得成绩,教师要及时给予肯定,并及时排解负面情绪,有意识培养患儿的规则意识,有助于提升患儿控制情绪的能力和沟通能力^[13]。

2 改善儿童自闭症的体育游戏策略

2.1 体育游戏结合动作模仿

每个自闭症儿童的沟通障碍的表现是不同的,有的是缺乏沟通的欲望,有的是注意力低下,有的是

发音吐字不清等等,因此要兼顾自闭症儿童的个体差异,以自闭症儿童的沟通障碍为突破口,增加对自闭儿童的干预次数,从而获得更好的干预效果。为此,采用体育游戏结合动作模仿的方式。

为自闭症儿童创造一个宽松的环境,可以更好的使自闭症儿童放松身心,提高活动的参与度和积极性^[15]。在体育游戏过程中,教师和学生应培养平等互动的关系,让自闭症儿童能够自由、开放式的开展活动,在活动中培养自我意识,提高自己的自信心,更好地促进其人格的全面发展。例如:训练者播放音乐,自闭症患儿听到某动物歌谣时,可模仿动物爬、走、跳动作,患儿亦可自己创造动作。通过不同的活动场景,让患儿更加认识到自己的兴趣爱好所在,提高其主动说话的欲望,在活动中不断地循循善诱,引导自闭症儿童的沟通意向,这也能更好地提高自闭症儿童的沟通主动性。

2.2 感觉统合训练

感觉统合训练是指在对自闭症儿童的神经需要的体育游戏过程中,通过体育游戏过程中的动作做出相应的反映训练,比如:让患儿参与蹦极跳床:借助一张床、一对弹力绳、弹面、升降立柱,让自闭症患儿在5米的高空中跳跃并做各种翻转动作。每天1次,每周5次,持续4个月,不仅能锻炼患儿身体的灵活度,且纠正注意力不集中的症状。其目的在于让自闭症儿童的脑部神经得到刺激,改善脑处理感觉资讯与组织并构成感觉资讯的方法,使脑部神经可以更好的发育,再结合按摩,效果会更加明显^[14-20]。

2.3 远行户外训练

虽然自闭症儿童的沟通语言与正常儿童相比差距较大,不过良好的户外活动也能让自闭症儿童拥有更多的自由空间。例如:玩滑滑梯时,可促进自闭症患儿的触觉发育,在感受速度的增减,获得无穷乐趣,患儿身体协调能力得到锻炼,又可开发智力能力。据统计,长期在大自然活动中的自闭症儿童的沟通意愿,要远高于长期在室内进行活动的儿童。所以,将自闭症儿童定期带到大自然中进行远足的体育训练,给予他们一个自然放松的学习环境,可以

更好的开阔心胸,使自闭症儿童心情保持长期愉悦,沟通能力加强^[21]。

3 改善不同类型沟通障碍的体育游戏

3.1 改善自闭症儿童应答性沟通障碍的体育游戏

改善自闭症儿童的“应答性”沟通障碍的体育游戏,要从自闭症儿童的眼神注意、身体活动、手势动作、认识认知、感知理解等方面入手。由于自闭症儿童大多不与他人眼神对视,而眼神接触是自闭症儿童共同注意行为发生的前提和基础,所以培养自闭症儿童的注意力应首先使自闭症儿童能够与其他人进行目光对视和接触。例如:猫捉老鼠游戏:选3名患儿扮演猫站在圈外,5名自闭症患儿扮演老鼠站在圈内,其他的自闭症患儿围起来做老鼠洞。游戏开始时,老鼠从洞口钻进钻出,扮猫的患儿捉钻出洞的老鼠,老鼠逃进洞口,猫就不能再捉,被捉的患儿站在圈外做老鼠洞,全捉后,重新换角色。在训练时要进行目光接触,采用强化的方法,目光一旦接触到训练人,不管时间的长短,训练人都应对自闭症儿童给予物质奖励和口头表扬来建立自信心。然后,训练人可根据自闭症儿童的实际状况逐渐减少提示,并增加与自闭症儿童目光接触的时间;理解能力的训练可以从某一实际情境作为主题设计的游戏训练,从而提高自闭症儿童对实际情境的理解能力。

3.2 改善自闭症儿童主动沟通障碍的体育游戏

改善自闭症儿童的主动沟通障碍要从他提出的要求、请求以及情绪等入手,内容要以互动类游戏为主,以语言运用为核心,通过创建沟通环境来促进其沟通观念和沟通意向的培养和引导。如激发孤独症儿童表达请求可选择难度较大的运动游戏来训练,例如:拉绳比赛游戏:两名自闭症患儿面对面站立,脚前划一条线,距离60-70cm,两人同时紧握一根短绳,两人同时用力后拉,把对方拉过线为胜。也可让自闭症儿童表达要求再训练,激发自闭症儿童情绪表达,最好选择自闭症儿童不喜欢的游戏或不愿意做的游来训练。当然,要根据孩子具体兴趣爱好进行训练。每天1次体育游戏干预,时间视患儿自身情况而定,持续4个月,自闭症儿童的主动表达能力明显得到改善^[22]。

4 结束语

自闭症儿童的认知和沟通能力较差,体育游戏着重锻炼学生沟通行为能力,让他们更好的融入社会^[23]。相信在今后的研究中,人们能够进一步探索出更为科学、更加全面、针对性更强的体育干预方

案,提高体育游戏对自闭症儿童的干预效果。

参考文献:

- [1] 陈勇. 候波. 自闭症儿童主动口语沟通行为的干预训练[J]. 现代特殊教育, 2020(13):59-63.
- [2] 丹豫晋. 苏连勇. 刘映海. 自闭症幼儿沟通行为的体育干预个案研究[J]. 天津体育学院学报, 2016(02):120-122.
- [3] 靖国梁. 体育游戏对3—6岁自闭症儿童运动能力的影响研究[J]. 体育世界(学术版), 2019(12):185+189.
- [4] 皮亚杰. 李其维. 从青春期到成人期的智慧发展[J]. 心理学动态, 1988(01):1-7.
- [5] 樊越波. 自闭症干预方法有效性循证研究述评:基于《自闭症谱系障碍循证干预指南》[J]. 残疾人研究, 2014(2):49-53.
- [6] 潘红玲, 张慧. 体育游戏与孤独症儿童心理发展研究[J]. 运动, 2015(01):9-10+152.
- [7] 巩毅. 特殊体育手段对自闭症儿童交流能力影响研究[J]. 湖州师范学院学报, 2012(02):81-84.
- [8] 蓬欢. 体育游戏对3-6岁自闭症儿童的心理影响[J]. 当代体育科技, 2019(03):237-239.
- [9] 张岚. 体育游戏在自闭症儿童康复训练中的作用研究[J]. 体育世界(学术版), 2019(07):152+151.
- [10] 冯雅静, 胡晚毅. 国外扩大代替性沟通系统对自闭症儿童需求表达技能干预的研究综述[J]. 中国特殊教育, 2014(6):31-40.
- [11] 张丹. 体育干预对培养自闭症儿童社会交往能力的实证[D]. 吉林大学, 2018.
- [12] 李旭. 体育游戏对自闭症儿童运动能力的影响研究[D]. 吉林大学, 2016.
- [13] 邓淑红. 自闭症儿童沟通行为的体育游戏干预个案研究[J]. 体育科学研究, 2010(08):49-56.
- [14] 裴晶晶, 袁雷, 李学恒, 赵天宇. 体育干预对自闭症儿童身体素质的影响[J]. 才智, 2019(26):172-173.
- [15] 喻斌. 朱珂. 吴开腾. 我国自闭症儿童的研究现状[J]. 科教导刊, 2019(05):136-137.
- [16] 胡琢. 王娟. 郑海燕. 基于自闭症儿童的感统训练刷的创新设计[J]. 改革与开放, 2016(02):94+96.
- [17] 陈辰. 感觉综合训练队自闭症儿童刻板行为影响的个案研究[D]. 上海体育学院, 2015.
- [18] 丁芳玉. 感觉综合训练队学龄前自闭症儿童刻板行为的干预研究[D]. 华东师范大学, 2011.
- [19] 徐鸿成. 谈自闭症儿童感觉综合障碍与治疗[J]. 辽宁师专学报(社会科学版), 2005(01):99-100.
- [20] 刘建霞. 综合干预理念下关于自闭症儿童感统训练的思考[J]. 忻州师范学院学报, 2011(03):93-95.
- [21] 蒯莉芳. 甘文韬. 户外运动对自闭症儿童干预研究[J]. 当代体育科技, 2015(31):252+254.
- [22] 张骏. 杨健全. 体育运动干预对自闭症儿童行为及生活质量的影响[J]. 中国临床研究, 2017(09):1244-1246.
- [23] 杜青. 何宏祥. 孤独症谱系障碍儿童语言和社交沟通障碍相关问题[J]. 中国实用儿科杂志, 2019(08):632-637.

(责任编辑:刘培培)