

抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌细胞壁和细胞膜的影响

马慧玲, 李雪姣, 谢永生, 赵晓会, 游永鹤, 周艳琳

(新乡医学院三全学院基础医学院, 河南 新乡 453000)

摘要: **目的** 以白色念珠菌为指示菌,从细胞壁细胞膜作用层面探究 AMP-17 的抗真菌机理。**方法** 通过原核表达系统制备重组蛋白 AMP-17,并检测其抗白色念珠菌活性。使用光学显微镜和扫描电镜观察白色念珠菌的形态变化。细胞壁特殊染色法用于检测 AMP-17 处理后白色念珠菌细胞壁完整性变化。用荧光探针和甘油测定试剂盒检测经 AMP-17 作用后白色念珠菌细胞膜损伤。通过 RT-PCR 检测真菌细胞壁和细胞膜合成相关基因表达量的变化。**结果** AMP-17 可显著抑制白色念珠菌的生长,病变细胞形状严重不规则,出现聚集溶解现象。经 AMP-17 处理后白色念珠菌细胞壁完整性率仅为 21.7%,远低于对照组。膜动力学和通透性的变化表明白色念珠菌细胞膜被 AMP-17 破坏。在基因水平上,AMP-17 作用后,白色念珠菌细胞壁合成相关基因 FKS2 上调了 3.46 倍,细胞膜麦角甾醇合成相关基因 ERG1、ERG5、ERG6、MET6 分别下调了 5.88 倍、17.54 倍、13.33 倍、7.14 倍,ERG11 上调 2.69 倍。**结论** 本研究发现抗菌肽 AMP-17 可以通过破坏白色念珠菌细胞壁,干扰细胞膜结构、改变细胞膜通透性、增加胞内渗透压以及影响白色念珠菌细胞壁细胞膜合成相关基因的表达来发挥抗真菌效果。

关键词: AMP-17;白色念珠菌;细胞壁;膜动力学和通透性

中图分类号: R37

The effect of antibacterial peptide AMP-17 on the cell wall and cell membrane of *Candida albicans*

MA Hui-ling, LI Xue-jiao, XIE Yong-sheng, ZHAO Xiao-hui, YOU Yong-he, ZHOU Yan-lin

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

Abstract: **Objective** To explore the antifungal mechanism of AMP-17 from the aspect of cell wall and cell membrane function using *C. albicans* as indicator bacteria. **Methods** Recombinant AMP-17 was prepared by prokaryotic expression system, and its anti-*C. albicans* activity was detected. Optical microscopy and scanning electron microscopy were used to observe morphological changes in *C. albicans*. Cell wall-specific staining method was used to detect the change of cell-wall integrity of *C. albicans* after AMP-17 treatment. AMP-17-induced damage to the *C. albicans* cell membrane was analyzed by fluorescent probes and glycerol assay kit. The expression of genes related to fungal cell wall and cell-membrane synthesis was detected by RT-PCR. **Results** Morphological observations showed that AMP-17 could significantly inhibit the growth of *C. albicans*. The shape of the diseased cells was severely irregular, and the phenomenon of aggregation and dissolution occurred. Furthermore, AMP-17 damaged the integrity of *C. albicans* cell walls, which was only 21.7%, much lower than untreated cells. Moreover, changes in membrane dynamics and permeability suggested that the cell membrane was disrupted by AMP-17. Genetic analysis showed that after the action of AMP-17, the cell wall synthesis-related gene FKS2 of *C. albicans* was up-regulated 3.46-fold, while the cell membrane ergosterol synthesis-related genes ERG1, ERG5, ERG6, and MET6 were down-regulated 5.88-, 17.54-, 13.33-, and 7.14-fold, respectively. **Conclusion** AMP-17 disrupted the cell wall integrity and membrane structure of *C. albicans* and is likely a novel therapeutic option for prevention and control of *C. albicans* infections.

Key words: AMP-17; *C. albicans*; cell wall; membrane dynamics and permeability

近年来,随着广谱抗生素、激素和免疫抑制剂的大量使用以及器官移植、放化疗、血液透析、导管技术等治疗方法的广泛应用,使得真菌感染的发病率及死

亡率逐年上升,致病真菌已经逐渐成为引起临床感染的主要病原体之一,其中以白色念珠菌(又称白假丝酵母菌)所致的念珠菌病最为常见^[1-3]。此菌为条件

收稿日期:2020-07-17

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合公建项目(No. 2018020385);河南省科技攻关项目(No. 192102310333);三全学院骨干教师培育项目(No. SQ2020GGJS01)。

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

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

致病菌,常寄生于人的皮肤、黏膜、内脏,正常情况下不致病,但在某些生理或病理因素影响下,机体抵抗力或免疫力低下时,念珠菌会大量繁殖并改变生长形式(芽生菌丝相)侵入细胞,引起急性或慢性感染^[4-5]。另外,真菌耐药性问题的出现严重影响了抗真菌药物治疗效果,增加了治疗成本^[6]。在此背景下,寻求和开发新型安全有效的抗菌药物已成为科研人员的研究热点。抗菌肽是生物体抵御病原体感染的一类天然多肽,是生物体有效的内源性先天免疫因子,不仅对细菌有很强的杀伤作用,而且对真菌、病毒、寄生虫及肿瘤细胞等都有一定的杀灭活性^[7-8]。七十年代中期瑞典科学家Boman^[9]发现昆虫抗菌肽 Cecropins 以来,昆虫抗菌肽已成为生命科学的研究热点。在众多昆虫之中,对蝇类的抗微生物肽的研究较多。家蝇是一种重要杂食性的病媒昆虫,生存环境中微生物种群极为复杂,能携带和传播超过 100 种人类和动物病原体,但直至目前,鲜见家蝇因自身感染病原体而死亡,这主要归功于其强大的先天性免疫系统。研究显示,家蝇能够产生以 attacin、cecropin、defensin、dipterin 等为代表的抗菌肽分子抵御病原体的入侵。近年来围绕家蝇抗菌肽相关功能研究的工作不断深入开展,除了上述传统抗菌肽分子外,越来越多的全新类别的抗菌肽分子不断的被发现。课题组在前期研究中,采用显微微创方式,从微生物诱导的家蝇转录组数据组中筛选到一条特异性高表达的基因,并利用基因工程方法,成功生物合成重组蛋白 MD-AMP-17 (Musca domestica antimicrobial peptides-17) 以下称 AMP-17,在体外证实了 AMP-17 重组蛋白具有较强的抗白色念珠菌活性^[14-16],但是其抗真菌机制仍不清楚。本文通过深入研究抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌细胞壁完整性和细胞膜结构的影响,为进一步应用及开发抗菌肽提供一定的理论和实验支持。

1 材料与方法

1.1 材料

His Band Purification Kit(购于 Novagen 公司); Yeast RNAiso Kit 酵母总 RNA 提取试剂盒、Prime-Script RT reagent Kit with gDNA Eraser(均购自大连宝生物 TaKaRa 公司);1,6-二苯基-1,3,5-己三烯(DPH)、碘化丙啶(PI)(购于 sigma 公司);2.5% 戊二醛、LB 培养基、沙氏琼脂培养基(SDA)、液体沙氏培养基(SDB)、结晶紫、鞣酸、甲醛溶液(均购自贵州索莱宝贸易有限公司);甘油含量测定试剂盒(南京建成生物工程研究所);BCA 蛋白浓度测定试剂

盒(碧云天)。

1.2 菌种培养

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,使用前在 SDA 培养基上复苏,并连续传代两次,取白色念珠菌单菌落于 SDB 培养基中 37℃ 震荡培养至对数生长期,再用 SDB 培养基将其稀释至 $1.0 \sim 5.0 \times 10^6$ cfu/ml 备用。

1.3 方法

1.3.1 家蝇抗菌肽 AMP-17 的制备及活性检测

取前期课题组已经制备好的 pET-28a (+) - (AMP-17)重组表达质粒进行 PCR 鉴定。取鉴定阳性的菌液加入含有卡那霉素的 LB 液体培养基中诱导表达,诱导条件:温度 32℃、诱导时间 24h、诱导 IPTG 浓度 0.05mmol/L。参照文献[16]的方法破包涵体并纯化重组蛋白,纯化后的重组蛋白用超滤管超滤脱去咪唑后进行 12% SDS-PAGE 鉴定。最后,通过微量液体稀释法检测重组蛋白 AMP-17 抗白色念珠菌活性。

1.3.2 抗菌肽 AMP-17 对白色念珠菌形态结构的影响

(1)普通光学显微镜观察

取已备好的白色念珠菌悬液($1.0 \sim 5.0 \times 10^6$ cfu/ml),以终浓度 40μg/ml AMP-17 为实验组,无菌水为阴性对照组,放置于摇床 37℃ 100rpm 分别培养 8h、16h。5000r/min 低温离心 5min 收集菌体,弃上清,PBS 缓冲液洗涤 3 次之后,取菌液沉淀涂片后盖上盖玻片,静置 10min 在光学显微镜下观察。

(2)扫描电镜观察

取已备好的白色念珠菌悬液($1.0 \sim 5.0 \times 10^6$ cfu/ml),以终浓度 40μg/ml AMP-17 为实验组,无菌水为对照组,放置于摇床 37℃ 100rpm 分别培养 8h、16h。5000r/min 低温离心 5min 收集菌体,弃上清,PBS 缓冲液洗涤 3 次之后,往沉淀物中加入 1ml 2.5% 戊二醛 4℃ 固定过夜。参照文献[17,18]的方法处理各组样本,扫描电镜上机检测。

1.3.3 AMP-17 作用后白色念珠菌细胞壁完整性观察

取已备好的白色念珠菌悬液($1.0 \sim 5.0 \times 10^6$ cfu/ml),以终浓度 40μg/ml AMP-17 为实验组,无菌水为阴性对照组,反应终浓度为 20μg/ml 的醋酸卡泊芬净(CS)为阳性药物对照组。各组置于摇床 37℃ 100rpm 培养 12h 取出,5000r/min 离心 5min 收集菌体。参照文献[17]的方法进行细胞壁特殊染色并在显微镜下随机计数 100 个细胞计算细胞壁的完整率,每组实验重复 3 次。

1.3.4 AMP-17 作用后白色念珠菌细胞膜完整性检测

(1)以荧光染料 DPH 为探针,检测 AMP-17 对细胞膜流动性和有序性的影响

取已备好的白色念珠菌悬液(1.0~5.0×10⁶cfu/ml),以终浓度为 20μg/ml、40μg/ml、80μg/ml AMP-17 为实验组,无菌水为阴性对照组,反应终浓度 8μg/ml 的两性霉素 B(AMB)为阳性药物对照组。各组放置于 37℃ 恒温培养 12h 取出,离心收集各组菌沉淀,在 0.37% 甲醛中固定 30min。参照文献[19,20]的方法对各组样品进行染色并用多功能酶标仪检测其在 350nm 激发光和 425nm 吸收光的吸光度值,根据各浓度吸光度计算其相对荧光强度。

(2)以荧光染料 PI 为探针,检测 AMP-17 对细胞膜通透性的影响

取已备好的白色念珠菌悬液(1.0~5.0×10⁶cfu/ml),以终浓度为 20μg/ml、40μg/ml、80μg/ml 的 AMP-17 为实验组,无菌水为对照组。各组放置于 37℃ 恒温培养 12h 取出,3000r/min 离心 5min 收集菌体,PBS 缓冲液洗涤 3 次,弃上清,重悬菌体沉淀浓度为 1.0×10⁶cfu/ml。各组加入 PI 染色液(PI 终浓度为 20μg/ml)充分混匀,4℃ 避光染色 5min。取菌液沉淀涂于含多聚赖氨酸的载玻片,在激光共聚焦显微镜下观察并拍照。

(3)AMP-17 作用后白色念珠菌胞内渗透压的变化

取已备好的白色念珠菌悬液(1.0~5.0×10⁶cfu/ml),以终浓度为 20μg/ml、40μg/ml、80μg/ml AMP-17 为实验组,无菌水为对照组。各组放置于 37℃ 恒温培养 12h 取出,收集各组样本。按照南京建成甘油含量测定试剂盒说明书检测胞内甘油总量,按照碧云天蛋白检测试剂盒方法来测定样品蛋白总量。根据甘油总量和蛋白总量来计算甘油含量:甘油含量=甘油总量/蛋白总量。

1.3.5 实时荧光定量 PCR 检测 AMP-17 作用后白色念珠菌细胞壁细胞膜合成相关基因表达量的变化

根据各检测基因的 cDNA 序列设计 RT-PCR 扩增引物,同时以 18S 基因为内参基因,引物序列见表 1,交由上海生工生物公司合成。以终浓度 40μg/ml AMP-17 为实验组,无菌水为阴性对照组,以终浓度 20μg/ml 的 FLC 为阳性药物对照组,各组放置于 37℃ 恒温培养箱中培养 12h 取出,5000r/min 离心 15min 收集菌体,按照 Yeast RNAiso Kit 酵母总 RNA 提取试剂盒说明书提取各组白色念珠菌的总 RNA,检测其浓度和纯度后,按照 cDNA 合成试剂盒说明书分别合成 cDNA。以 cDNA 为模板,18S 基因为内

参基因,参照文献[16]的方法进行 RT-PCR。反应结束后收集数据,用 2^{-ΔΔCT} 方法计算并分析实验数据。

表 1 各引物序列表

基因名称	引物序列
18S	FORWARD 5'-AATTACCCAATCCCGACAC-3'
	REVERSE 5'-TGCAACAACCTTAATATACGC-3'
FKS2	FORWARD 5'-GATCACGACTCTGTGATTG-3'
	REVERSE 5'-AATACATGAGACCAGCCTC-3'
ERG1	FORWARD 5'-GCAACCGCTGGTATCAAGGC-3'
	REVERSE 5'-ACCCATCAACGGCATCAGGAAC-3'
ERG5	FORWARD 5'-GATACCGTCCACCAGTCTTGA-3'
	REVERSE 5'-TTTAGGAGCAGTGTAGGATTGAC-3'
ERG6	FORWARD 5'-TGGTTGGGGTCTTCATTCC-3'
	REVERSE 5'-CCAGGACCACCTACACCACA-3'
ERG11	FORWARD 5'-CATTGGTGGTGGTAGACATAGA-3'
	REVERSE 5'-AATCAGGGTCAGGCACTTTA-3'
MET6	FORWARD 5'-ATGAAGGGTATGTTGACTG-3'
	REVERSE 5'-AAGTGCCAACCTAAATGA-3'
HOG1	FORWARD 5'-GTCTGTGGGTTGTATCTTAG-3'
	REVERSE 5'-TCACTAAATGGGATAGGGTC-3'
RHR2	FORWARD 5'-GCCGTACATTGTATGTCATT-3'
	REVERSE 5'-AAAGTACCAGAAGTGACAAC-3'

2 结果

2.1 家蝇抗菌肽 AMP-17 的制备及活性检测

将鉴定为阳性的重组表达质粒进行诱导表达及纯化得到分子量大约为 17kDa 的重组 AMP-17 蛋白(图 1)。采用微量液体稀释法检测重组 AMP-17 对白色念珠菌的 MIC 值为 20μg/ml, MFC 值为 40μg/ml。

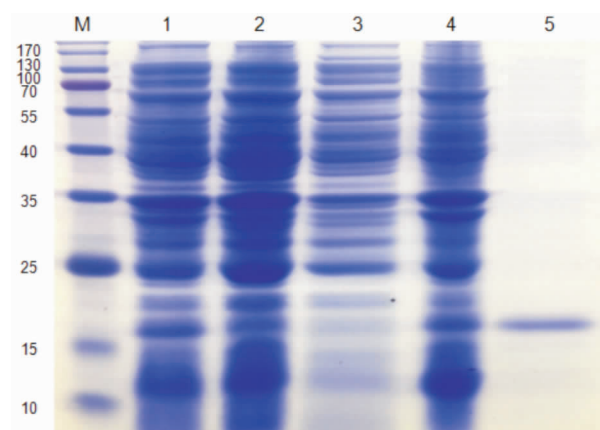


图 1 AMP-17 重组蛋白诱导表达图

注:M-5 泳道分别为:蛋白质分子量标准 marker;未诱导重组质粒;诱导重组质粒;重组质粒破碎上清;重组质粒破碎后沉淀;纯化蛋白

2.2 AMP-17 对白色念珠菌形态结构的影响

光学显微镜结果显示:对照组正常白色念珠菌细胞呈圆形或椭圆形,细胞大量出芽产生芽生孢子,并形成大量假菌丝(图 2. A, B);AMP-17 作用 8h 和 16h 组白色念珠菌,出芽细胞及假菌丝显著减少,可见多个病变细胞出现聚集溶解现象(图 2. C-F)。

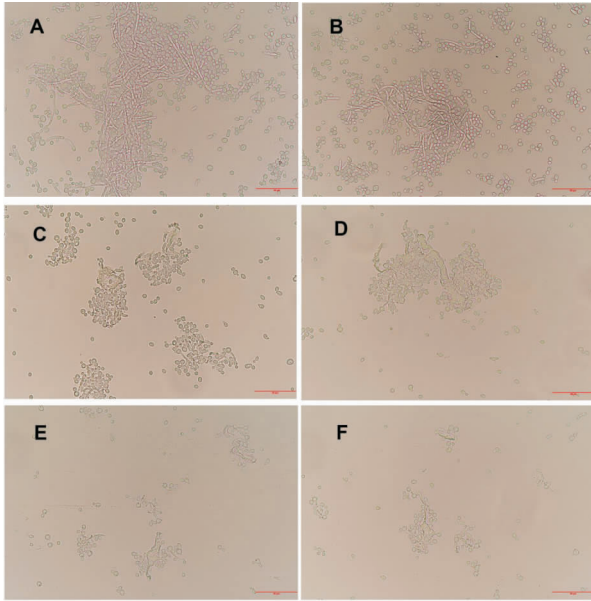


图 2 光学显微镜观察 AMP-17 对白色念珠菌形态的影响
注:正常组:A、B(×1000);AMP-17 作用 8h 组:C、D(×1000);AMP-17 作用 16h 组:E、F(×1000)

扫描电镜结果显示:对照组正常白色念珠菌细胞形态完整,呈卵圆形,有出芽和假菌丝,菌体饱满、表面光滑、无皱褶(图 3. A, B);经 AMP-17 作用 8h 和 16h 后菌丝显著减少,菌体结构有明显变化,大小不一,呈现不规则形态,菌体出现聚集溶解现象,病变菌体周围有细胞碎片和泄露的内容物,有的菌体有缺口、拖尾现象(图 3. C-F)。

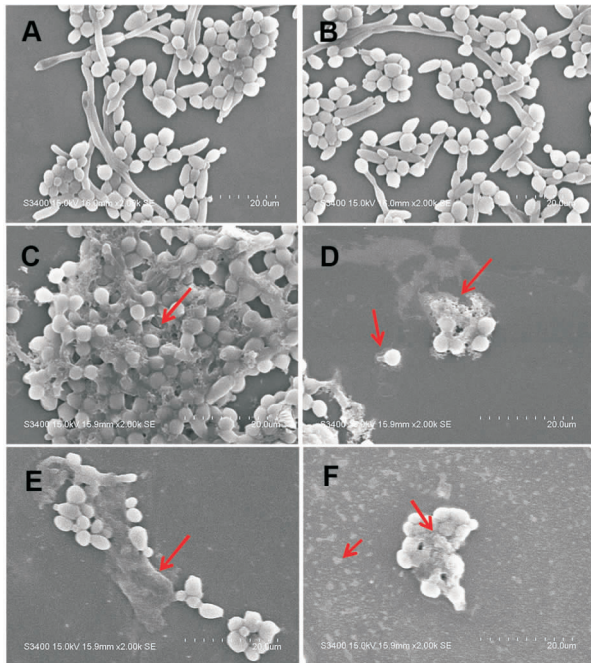


图 3 AMP-17 作用于白色念珠菌的扫描电镜观察

注:正常组:A、B(×2000);AMP-17 作用 8h 组:C、D(×2000);AMP-17 作用 16h 组:E、F(×2000);

2.3 AMP-17 作用于白色念珠菌后细胞壁完整性观察

细胞壁特殊染色后,正常白色念珠菌细胞可见

完整的细胞壁呈深紫色,胞质呈淡紫色;因药物、损伤或其他因素影响的白色念珠菌细胞由于细胞壁被破坏,染料进入胞内使得整个菌细胞呈深紫色^[17]。实验结果显示,对照组白色念珠菌呈圆形或椭圆形,细胞外明显可见被染成深紫色的完整的细胞壁结构,胞质被染成淡紫色(图 4A);而 AMP-17 组白色念珠菌细胞壁及胞质均被染成深紫色,细胞完整率仅为 21.7%,远低于对照组(图 4B);阳性药物对照组大部分细胞变形,丧失正常形态,菌体被染成深紫色,细胞壁不明显或缺失(图 4C)。

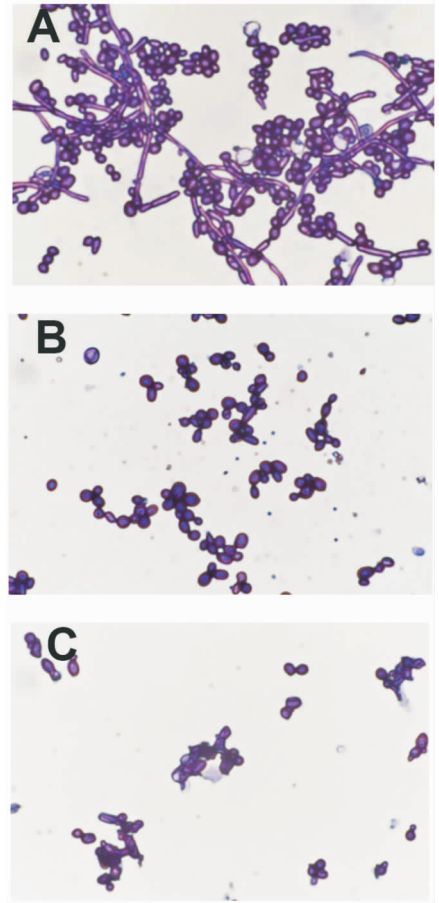


图 4 细胞壁特殊染色法检测 AMP-17 对白色念珠菌细胞壁完整性的影响

2.4 AMP-17 对白色念珠菌细胞膜的影响

细胞膜是真菌必不可少的屏障,但其位置和功能重要性使其特别容易受到环境、药物等因素的影响。为了明确 AMP-17 对细胞膜的作用,我们检测了质膜动力学、细胞膜通透性、细胞内渗透压的变化以及参与细胞膜生物合成的相关基因的表达量。

(1) 细胞膜流动性和有序性

荧光染料 DPH 是一种疏水性分子,能够在不干扰细胞膜结构的前提下嵌入细胞膜的脂质双分子层,其荧光的强弱反映细胞膜的流动性和有序性。经不同浓度抗菌肽作用白色念珠菌 12h 后,DPH 的相对荧光强度出现明显下降,分别下降至 86.6%、

52.0%、32.3%，即呈剂量依赖性下降，阳性对照 AMB 下降至 24.7% (图 5)，表明 AMP-17 可以有效作用于白色念珠菌细胞膜内部的脂质层。

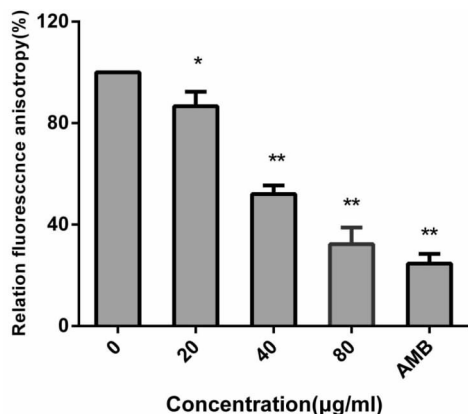


图 5 AMP-17 对白色念珠菌细胞膜结构的影响

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

(2) 细胞膜通透性

PI 是一种细胞膜选择透过性染料，只能穿过受到损伤而通透性增加的细胞膜，以荧光染料 PI 为探针，激光共聚焦显微镜检测 AMP-17 对白色念珠菌细胞膜通透性的影响。对照组几乎看不到红色荧光细胞，实验组随 AMP-17 作用浓度的升高，被染色菌细胞逐渐增加 (图 5)，表明经抗菌肽处理后白色念珠菌细胞膜损伤，通透性增加。

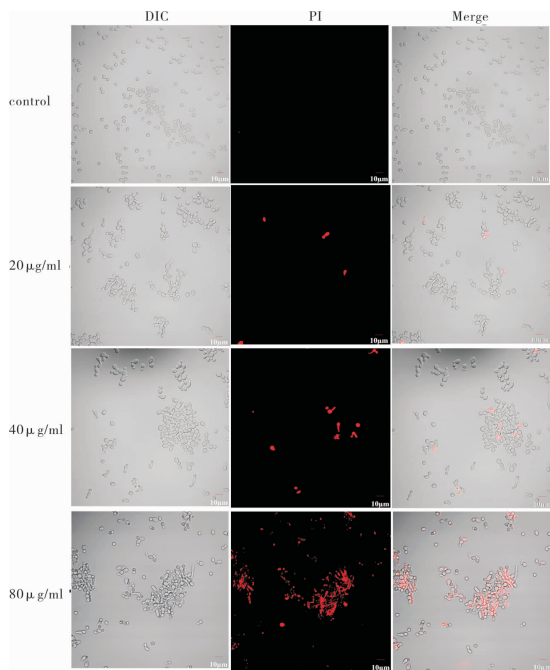


图 6 AMP-17 对白色念珠菌细胞膜通透性的影响 (600 ×)

(3) 对白色念珠菌胞内渗透压及相关基因的影响

与对照组正常白色念珠菌细胞相比，随着 AMP-17 浓度的增加，白色念珠菌胞内甘油含量呈剂量依赖性升高，分别达到 338.5 ± 3.5 、 768.0 ± 11.3 、 909.0 ± 26.9 ，

但是当 AMP-17 浓度达到 $80 \mu\text{g/ml}$ 时白色念珠菌胞内甘油含量又下降为 630.0 ± 1.4 ，这可能与胞内物质发生泄漏，渗透压降低有关 (图 7)。RT-PCR 测定 AMP-17 作用后细胞内渗透压相关基因 HOG1 和 RHR2 的表达量较对照组分别下调了 2.6 倍、1.5 倍 (图 8)。

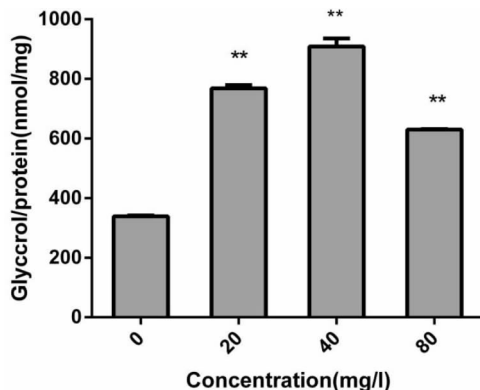


图 7 AMP-17 对白色念珠菌胞内渗透压的影响

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

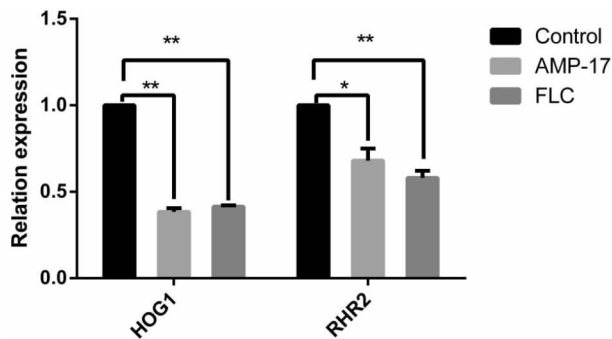


图 8 AMP-17 对白色念珠菌胞内渗透压相关基因 HOG1 和 RHR2 表达的影响

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

2.5 RT-PCR 检测白色念珠菌细胞壁细胞膜相关基因表达量的变化

在基因水平上，通过 RT-PCR 检测了白色念珠菌细胞壁及细胞膜相关基因的表达量。经 AMP-17 处理后白色念珠菌细胞壁合成相关基因 FKS2 较对照组上调了 3.46 倍，细胞膜麦角甾醇合成相关基因 ERG1、ERG5、ERG6、MET6 较对照组分别下调了 5.88 倍、17.54 倍、13.33 倍、7.14 倍，ERG11 上调了 2.69 倍 (图 9)。

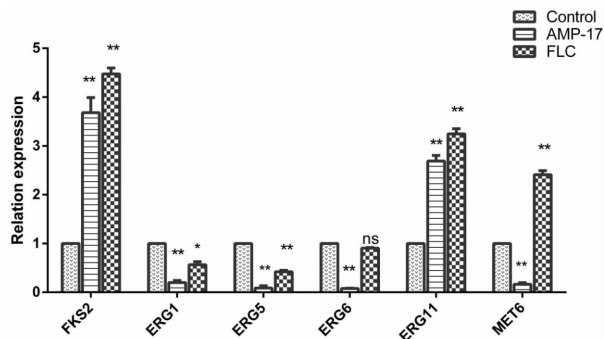


图 9 AMP-17 对白色念珠菌细胞壁细胞膜相关基因表达量的影响

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

3 讨论

近年来,由于真菌感染的高发病率、抗真菌药物的局限性、耐药现象等问题日益突出,使得研发与推广新型、安全、高效的抗真菌药物显得更为迫切^[21]。抗菌肽是一类具有生物活性的蛋白质,具有抗菌谱广、作用迅速、不易诱导产生耐药性等特点。现代基因工程技术的快速发展为大规模生产抗菌肽提供有效的途径。课题组前期采用原核表达体系成功克隆表达及纯化出了具有较强抗白色念珠菌活性的重组蛋白 AMP-17,并优化了制备方法。本研究运用前期成熟的制备方法生产抗菌肽 AMP-17,并采用微量液体稀释法检测 AMP-17 对白色念珠菌的 MIC 值为 $20\mu\text{g/ml}$, MBC 值为 $40\mu\text{g/ml}$ 。

本研究首先使用光学显微镜和扫描电镜观察 AMP-17 对白色念珠菌形态及超微结构的影响。在光学显微镜下发现 AMP-17 处理后,白色念珠菌数量、芽生孢子的产生量及假菌丝显著减少。扫描电镜观察到经 AMP-17 作用后,白色念珠菌发生明显的病理变化,菌体结构异常,呈现不规则形态,细胞壁细胞膜模糊不清,有聚集溶解现象,有的菌体有缺口、拖尾现象。这些细胞病变提示我们抗菌肽 AMP-17 潜在的作用靶点可能是细胞壁、细胞膜。

真菌的细胞壁是位于细胞膜外侧的刚性结构,可以作为物理化学屏障保护细胞,并在维持细胞的正常代谢、离子交换和渗透压等方面扮演重要角色^[22]。本研究通过细胞壁特殊染色法,显微镜下观察到由于细胞壁损伤,染料进入细胞内,使得抗菌肽 AMP-17 组白色念珠菌细胞壁及细胞质均呈现深紫色,细胞完整率为 21.7%,远低于对照组。FKS2 是真菌细胞壁合成相关基因,实时荧光定量 PCR 检测到经抗菌肽 AMP-17 干预后该基因出现上调表达,原因可能是:白色念珠菌通过上调细胞壁合成相关基因的表达,提高细胞壁的稳定性和完整性,以应对抗菌肽对真菌细胞壁的损伤。

细胞膜是真菌细胞的第二道屏障,大多数阳离子抗真菌肽都是通过作用于细胞膜产生抑菌作用^[23]。荧光染料 DPH 和 PI 分别是白色念珠菌细胞膜动力学和渗透性的指示剂。DHP 是一种疏水性分子,标记在脂质层中,主要反映细胞膜的流动性和有序性。经不同浓度 AMP-17 处理后,DPH 的相对荧光强度出现明显的下降,呈现剂量依赖性,有研究表明荧光染料 DPH 荧光强度的降低提示细胞膜呈较低的结构有序性或较高的流动性^[24]。PI 是一种核酸染料,能透过细胞壁,但不能进入具有完整细胞

膜的活细胞中,只有当细胞膜受到损伤时,才能进入细胞与核酸特异性结合^[25]。当细胞膜通透性增加时,进入细胞内的 PI 越多,荧光强度越强,从而间接反映细胞膜的完整性。随着 AMP-17 浓度的增加,PI 着染细胞阳性率逐渐增加, $80\mu\text{g/ml}$ AMP-17 作用后,白念珠菌红色荧光细胞最多,说明该组细胞膜损伤最严重,此结果表明经 AMP-17 作用后白色念珠菌细胞膜损伤,通透性增加。细胞膜的损伤会导致白念珠菌受到渗透压力的胁迫,而高渗透压力会激活胞内的 HOG 通路合成更多的甘油以平衡渗透压的改变^[16-17]。白色念珠菌胞内甘油含量呈剂量依赖性升高,但是当抗菌肽作用浓度达到 $80\mu\text{g/ml}$ 时白色念珠菌胞内甘油含量又出现下降趋势,可能是与胞内物质发生泄露渗透压降低有关。此外,在基因水平上,渗透压相关基因 HOG1 和 RHR2 的表达量较对照组出现下调表达,结果表明经抗菌肽作用后白色念珠菌胞内渗透压发生改变,提示白色念珠菌细胞膜可能受到损伤。

麦角甾醇又称麦角固醇,是真菌细胞膜上特有的脂类成分,在确保细胞活力,保持质膜完整性、刚性、流动性以及细胞物质运输等方面起重要作用。麦角甾醇的生物合成是一个多酶催化的极其复杂的过程,已有的研究表明在酵母菌中麦角甾醇的生物合成途径中至少有 21 个基因产物参与,因此其生物合成的调控是多层次的^[26]。ERG 和 MET6 是细胞膜麦角甾醇合成相关基因,实验结果显示经 AMP-17 处理后,RT-PCR 检测到除了 ERG11 其他几个基因均出现下调表达,表明抗菌肽可以通过影响上述基因的表达抑制麦角甾醇的生物合成,进而影响白色念珠菌细胞膜的完整性。ERG11 编码羊毛甾醇 14α -去甲基化酶,催化羊毛甾醇 14α 氧化脱甲基作用,ERG11 基因发生突变后, 14α -去甲基化酶空间构型发生改变,可导致其与唑类药物分子间的亲和力降低,菌株产生耐药^[27]。因此,本研究中麦角甾醇合成通路中靶酶基因 ERG11 的高表达可能与白念珠菌耐药有关。白色念珠菌细胞壁细胞膜合成相关基因表达量的变化为 AMP-17 诱导细胞壁细胞膜的损伤提供了分子水平的解释。

综上所述,抗菌肽 AMP-17 能够抑制白色念珠菌的生长并影响其形态结构。

进一步研究发现,AMP-17 可以降低白色念珠菌的细胞壁完整性,破坏细胞膜结构并增加细胞膜通透性。在基因水平上,AMP-17 还可以改变细胞壁和细胞膜合成相关基因的表达量来发挥抗真菌效果。抗菌肽 AMP-17 多靶点的作用机制,可为临床真菌感染的预防和控制提供新的思路。

参考文献:

- [1] Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, et al. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15:461-474.
- [2] Seth R, Xess I, Jana M. Diagnosis of invasive fungal infections in children[J]. *Ind Ped*. 2019, 56(3):229-236.
- [3] Miceli MH, Diaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections[J]. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(2):142-151.
- [4] Spitzer M, Robbins N, Wright GD. Combinatorial strategies for combating invasive fungal infections[J]. *Virulence*, 2017, 8(2):169-185.
- [5] Wiederhold NP. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. [J]. *Infect Drug Res*, 2017, 10:249-259.
- [6] Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients [J]. *Infection*, 2017, 45(6):737-779.
- [7] Tonk M, Vilcinskas A. The Medical Potential of Antimicrobial Peptides from Insects [J]. *Curr Top Med Chem*. 2017, 17(5):554-575.
- [8] Sheehan G, Garvey A, Croke M, et al. Innate humoral immune defences in mammals and insects: The same, with differences [J]. *Virulence*, 2018, 9(1):1625-1639.
- [9] Boman HG, Nilsson-Faye I, Paul K. Insect immunity I. Characteristics of an inducible cell-free antibacterial reaction in hemolymph of *Samia cynthia* pupae [J]. *Infect Immun*, 1974, 10(1):136-145.
- [10] Tang T, Li X, Yang X, et al. Transcriptional response of *Musca domestica* larvae to bacterial infection [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(8):1-12.
- [11] Mishra S, Kumar P, Malik A. Evaluation of *Beauveria bassiana* infection in the hemolymph serum proteins of the housefly, *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) [J]. *Environ Sci Pollut R*, 2017, 24(1):1-11.
- [12] Ai H, Wang F, Zhang N, et al. Antiviral, immunomodulatory, and free radical scavenging activities of a protein-enriched fraction from the larvae of the housefly, *Musca domestica* [J]. *J Insect Sci*, 2013, 13(112):1-16.
- [13] Ai H, Wang F, Xia Y, et al. Antioxidant, antifungal and antiviral activities of chitosan from the larvae of housefly, *Musca domestica* L [J]. *Food Chem*, 2012, 132(1):493-498.
- [14] Tao W, Jiangfan X, Yingchun Z, et al. Transcriptional responses of *Candida albicans* to antimicrobial peptide MAF-1A [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:894-904.
- [15] Xiu JF, Wang T, Wang Y, et al. Histological observation and expression patterns of antimicrobial peptides during fungal infection in *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) larvae [J]. *Braz Arch Biol Technol*. 2016, 59(6):1-13.
- [16] 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 Comm*, 2017, 490(3):746-752.
- [17] 罗振华. 家蝇抗真菌肽 MAF-1 碳端第 128 位 ~ 153 位衍生肽 MAF-1A 抗真菌机理的研究 [D]. 2013.
- [18] 罗振华, 吴建伟, 付萍, 等. 人工合成家蝇抗真菌肽 MAF-1A 体外抗真菌效果及扫描电镜观察 [J]. *时珍国医国药*, 2014(03):532-536.
- [19] 李颖. 两类天然产物的抗真菌活性及作用机制研究 [D]. 2016.
- [20] Li Y, Chang W, Zhang M, et al. Diocinol D exerts fungicidal action against *Candida albicans* through cytoplasm membrane destruction and ROS accumulation [J]. *PLOS ONE*, 2015, 10(6):1-16.
- [21] Richardson JP, Moyes DL. Adaptive immune responses to *Candida albicans* infection [J]. *Virulence*. 2015, 6(4):327-337.
- [22] Onishi J, Meinz M, Thompson J, et al. Discovery of novel antifungal (1,3)- β -D-glucan synthase inhibitors [J]. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000, 44(2):368-377.
- [23] Rautenbach M, Troskie AM, Vosloo JA. Antifungal peptides: To be or not to be membrane active [J]. *Biochimie*. 2016, 130:132-145.
- [24] Jr KK, Kataoka R, Kimura Y, et al. Dynamic structure of biological membranes as probed by 1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene; a nanosecond fluorescence depolarization study [J]. *Biochem*, 1981, 20(15):4270-4277.
- [25] Choi H, Cho J, Jin Q, et al. Antifungal property of dihydrodehydrodicoumaroyl alcohol 9-O- β -D-glucoside and its pore-forming action in plasma membrane of *Candida albicans* [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2012;1818(7):1648-1655.
- [26] Mercer EI. The Biosynthesis of Ergosterol [J]. *Pest Manag Sci*. 2010, 15(2):133-155.
- [27] Dagan A, Efron L, Gaidukov L, et al. In Vitro Antiplasmodium Effects of Dermaseptin S4 Derivatives [J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2002, 46(4):1059-1066.

(责任编辑:高姿)

两种制备慢性阻塞性肺病大鼠模型方法的比较

刘友才, 史世强, 闫位振, 姚立志

(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 453000)

摘要: **目的** 探讨一种制备接近临床慢性阻塞性肺病病理表现的大鼠模型的方法。**方法** SD 大鼠 30 只数字随机法均分为 3 组: I 组大鼠制备慢性阻塞性肺病模型, 用香烟烟雾暴露 + 气管内滴注脂多糖处理; II 组大鼠制备慢性阻塞性肺病模型, 用香烟烟雾暴露 + 气管内滴注生理盐水处理; III 组大鼠为正常对照组, 不做任何处理。3 组大鼠分别采集呼吸曲线参数、检测动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压及肺组织含水量, 观察病理形态学改变及肺组织细胞超微结构。对 3 组大鼠上述指标对比分析。**结果** I 组吸气持续时间低于 II 组、II 组低于 III 组, I 组呼气持续时间高于 II 组、II 组高于 III 组; I 组大鼠动脉血氧分压低于 II 组、II 组低于 III 组, I 组大鼠动脉血二氧化碳分压高于 II 组、II 组高于 III 组; I 组肺组织含水量高于 II 组、II 组高于 III 组。上述结果统计学分析后 $P < 0.05$ 具有统计学意义。形态学上 I 组大鼠肺组织呈现慢性炎性损伤的表现, 肺泡上皮细胞结构明显破坏。**结论** 香烟烟雾暴露 + 气管内滴注脂多糖处理的大鼠可以作为一种慢性阻塞性肺病动物模型, 这种造模方法是一种可行的慢阻肺动物模型复制方法。

关键词: 慢性阻塞性肺病; 大鼠; 香烟烟雾暴露; 内毒素; 动物模型

中图分类号: R363.2

Comparison between two methods for establishing rat models of COPD

LIU You-cai, SHI Shi-qiang, YAN Wei-zhen, YAO Li-zhi

(*Experimental Teaching Center of Biology and Basic Medicine, Sanquan College, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000*)

Abstract: **Objective** To explore a method to establish rat model with pathological features close to clinical chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** 30 rats were divided into 3 groups randomly, each with 10 rats. Group I was the examination group, prepared for COPD models and treated with cigarette smoke exposure plus intratracheal instillation of lipopolysaccharide (LPS); Group II was the control group, established for COPD models but treated with cigarette smoke exposure plus intratracheal instillation of physiological saline; and Group III was the blank control group without any treatment. Respiratory curve parameters in these three groups, arterial blood oxygen partial pressure (PaO_2), arterial carbon dioxide partial pressure (PaCO_2), lung tissue water content, pathological changes and the ultrastructure of lung tissue cells were measured and observed. **Results** The duration of inhalation in Group I was lower than that in Group II, which was lower than that in Group III, while the duration of expiration in Group I was higher than that in Group II, which was higher than that in Group III; PaO_2 of Group I was lower than that in Group II, which was lower than that of Group III, while PaCO_2 in Group I was higher than that of group II, which was higher than that of Group III; and the water content of the lung tissue in Group I was higher than that in Group II, which was higher than that in group III. Statistical analysis showed above results were statistically significant with $P < 0.05$. Morphologically, the lung tissue of rats in Group I manifested chronic inflammatory injury, and the structure of alveolar epithelial cells was significantly destroyed. **Conclusions** Rats treated with cigarette smoke exposure and intratracheal infusion of LPS can be used as an animal model of COPD which is a feasible and reliable method to replicate copd in animal models.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD); rats; cigarette smoke exposure; lipopolysaccharide (LPS); animal model

香烟烟雾、慢性炎性刺激是引起慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 发生发展的主要因素^[1-2], 以动物模型为研究对象, 探讨 COPD 的发生发展过程及相关肺功能的变化, 是 COPD 防治的基础环节。本文对两种方法制备的 COPD 模型^[3]大鼠的呼吸曲线参数、动脉血氧分压

(arterial partial pressure of oxygen, PaO_2)、动脉血二氧化碳分压 (arterial partial pressure of carbondioxide, PaCO_2)、肺组织含水量、形态学改变及超微结构进行对比, 为科研人员选择 COPD 模型大鼠制备方法提供参考依据。

收稿日期: 2020-06-02

基金项目: 新乡医学院三全学院骨干教师资助计划 (NO: SQ2020GJS09)。

作者简介: 刘友才, 男, 讲师, 硕士, 研究方向: 呼吸中枢及肺部病变机制研究, E-mail: 357112127@qq.com。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器 BL-420F 生物信号采集分析系统(中国成都泰盟生物仪器有限公司),I-HITACHI H600 透射电镜(日本日立公司),OLYMPUS BH2 照相显微镜(日本 OLYMPUS 公司)。散花牌过滤嘴香烟(河南中烟工业有限公司,每支焦油量 13 mg、尼古丁 1.0mg、一氧化碳量 14 mg)。

1.2 动物分组 健康 SD(sprague-dawley,SD) CV (conventional,CV)级大鼠 30 只,体质量(165 ± 15) g,郑州大学实验动物中心提供。数字随机法将 30 只大鼠均分 I 组、II 组和 III 组,每组大鼠 10 只。

1.3 实验方法 I 组大鼠置于 60 × 40 × 30 cm³ 的烟雾暴露箱箱内烟雾暴露 28 天,每天 2 次,每次 10 支香烟暴露 30 min,且 1mg · Kg⁻¹ 脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)于 1 天、14 天气管内滴注;II 组大鼠香烟烟雾暴露方法同 I 组,但同时点气管内滴注为与 LPS 等量的生理盐水;III 组大鼠正常饲养。29 天时三组大鼠均以 10ml · Kg⁻¹ 的 4% 水合氯醛行腹腔注射麻醉,麻醉成功后行动脉插管术,剑突下 1cm 切口暴露膈肌,膈肌两侧挂针式电极,进入 BL-420F 系统,记录大鼠呼吸曲线 30 min。注射器取动脉血 2ml,测大鼠动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)及动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)。尾静脉空气栓塞法处死大鼠,完整取肺后剪开左右两肺。左肺,处理表面血液和水分,称湿重,然后于 80℃ 真空干燥箱内干燥 48h 称干重,以肺组织 W/D = 肺组织湿重/干重、肺组织含水量 = [(湿重-干重)/湿重] × 100% 计算左肺 W/D 比值及含水量。右肺下叶,分为 2 份,一份 10% 中性甲醛固定并修剪为 1cm³ 大小组织块、石蜡包埋、切片、HE 染色、光镜下观察肺组织结构,一份 4% 戊二醛固定液固定并修剪为 1mm³ 大小组织块,切为超薄片,柠檬酸铅和醋酸铀双重染色,备透射电子显微镜观察肺组织细胞超微结构,拍摄照片分析图像。

1.4 统计学方法 SPSS17.0 统计软件进行分析实验数据,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行独立样本 *t* 检验,计数资料行 χ^2 检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 3 组呼吸曲线参数比较 I 组吸气持续时间低于 II 组($t = 10.103, P = 0.001$)与 III 组($t = 8.314,$

$P = 0.000$)的呼气持续时间,II 组吸气持续时间低于 III 组呼气持续时间($t = 12.192, P = 0.000$);I 组呼气持续时间高于 II 组($t = 10.352, P = 0.000$)与 III 组呼气持续时间($t = 7.621, P = 0.000$),II 组呼气持续时间高于与 III 组呼气持续时间($t = 7.513, P = 0.000$)。见表 1。

表 1 3 组大鼠呼吸曲线参数比较($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	吸气持续时间(ms)	呼气持续时间(ms)
I 组	293 ± 21	514 ± 31
II 组	326 ± 19	461 ± 28
III 组	347 ± 22	415 ± 17

2.2 大鼠 PaO₂ 和 PaCO₂ 比较 大鼠 PaO₂, I 组低于 II 组($t = 12.163, P = 0.000$)、低于 III 组($t = 15.219, P = 0.000$),II 组低于 III 组($t = 11.702, P = 0.000$);大鼠 PaCO₂, I 组高于 II 组($t = 11.435, P = 0.000$)、高于 III 组($t = 9.363, P = 0.000$),II 组高于 III 组($t = 14.352, P = 0.001$)。见表 2。

表 2 3 组大鼠 PaO₂ 及 PaCO₂ 的比较($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)
I 组	61.45 ± 7.28	57.39 ± 7.28
II 组	72.59 ± 10.26	49.47 ± 9.35
III 组	84.37 ± 9.55	45.22 ± 8.52

2.3 3 组肺组织含水量比较 比较 3 组 W/D 值, I 组高于 II 组($t = 11.031, P = 0.017$)、高于 III 组($t = 8.513, P = 0.000$),II 组高于 III 组($t = 11.381, P = 0.001$);肺组织含水量, I 组高于 II 组($t = 14.372, P = 0.001$)、高于 III 组($t = 10.254, P = 0.000$),II 组高于 III 组($t = 9.261, P = 0.001$)。见表 3。

表 3 3 组大鼠肺组织 W/D 值比较($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	肺组织 W/D 值	肺组织含水量
I 组	5.24 ± 0.41	83.24 ± 2.52
II 组	5.16 ± 0.29	80.14 ± 2.37
III 组	4.73 ± 0.22	75.46 ± 1.22

2.4 大鼠一般状态比较 I 组大鼠进食减少,反应迟缓,体重减少,皮毛稀疏黄涩无光泽;活动量从 8 天开始减少,21 天后活动基本消失;呼吸道分泌物从 8 天出现并逐渐增加,21 天表现出流涎、喘息。II 组大鼠上述状态较 I 组大鼠轻,在 13 天出现的呼吸道分泌物和流涎且逐渐增多,28 天表现出流涎、喘息。III 组大鼠上述状态未曾出现。

2.5 3 组肺组织 HE 染色结果比较 I 组大鼠细支气管管壁增厚管径狭窄,炎细胞广泛浸润,支气管上皮细胞可见坏死,肺泡腔扩大。II 组大鼠较 I 组大鼠病理变化较轻,未见肺泡腔扩大。III 组大鼠支气管、肺组织结构正常。见图 1。

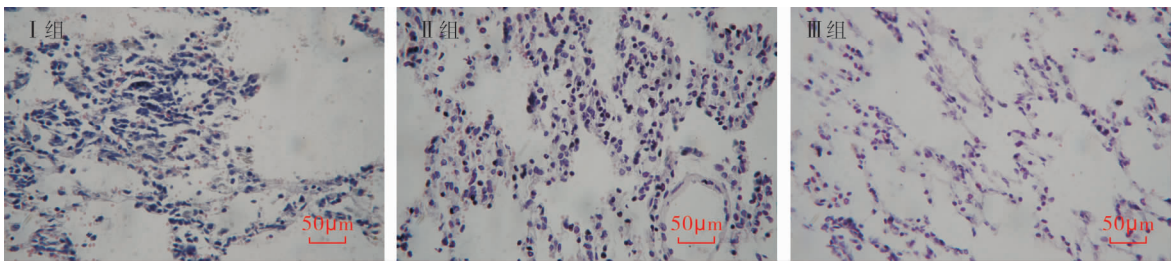


图 1 3 组大鼠肺组织 HE 染色 (HE, ×400)

2.6 3 组肺组织超微结构比较 I 组大鼠组肺泡 I 型上皮细胞破坏,肺泡 II 型上皮细胞内质网扩张、线粒体破坏、微绒毛减少/消失。II 组大鼠组肺泡 I 型上皮细胞破坏但细胞基本形态保留,肺泡 II 型上皮

细胞内质网扩张、线粒体肿胀板、微绒毛减少。III 组大鼠肺泡 I 型上皮细胞和肺泡 II 型上皮细胞细胞结构完整正常。见图 2。

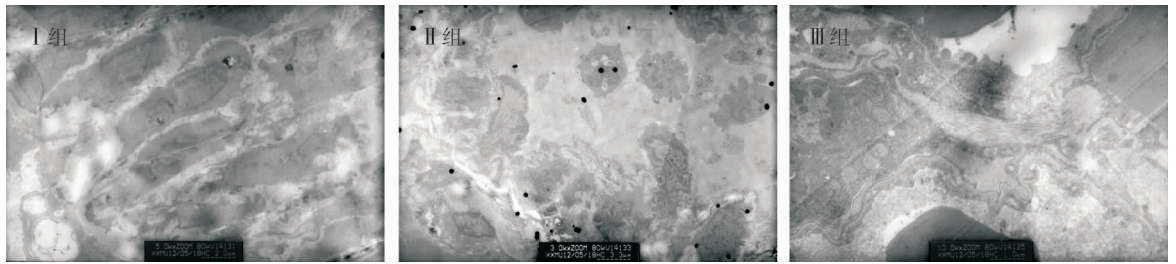


图 2 3 组大鼠右肺下叶组织透射电镜超微结构 (TEM, ×7000)

3 讨论

COPD 动物模型应用于 COPD 的基础研究,是探索 COPD 发病机制、病理变化及临床诊治的必要研究,可靠可行的 COPD 动物模型是有研究的必备条件。COPD 动物模型需具备以下特点:致伤因素与临床 COPD 常见诱因基本一致^[5],有气流阻塞存在、小气道阻力增高、肺动态顺应性下降,存在气道重塑及伴有气道反应性增高^[6-7]。即 COPD 的致病因素、病理变化应与临床 COPD 一致。人类 COPD 发生、发展及演变过程中的主要因素与吸烟及反复呼吸道感染有关^[8-9]。在本研究采用香烟烟雾暴露、香烟烟雾暴露 + 内毒素气管滴注两种方法模拟吸烟、吸烟并感染的 COPD 危险因素,做为复制实验组动物模型的方法。结果表明香烟烟雾暴露 + 内毒素气管滴注的大鼠的呼气持续时间、吸气持续时间高于烟雾暴露大鼠和正常大鼠,烟雾暴露大鼠上述呼吸参数均高于正常大鼠,表明经烟雾暴露且气管滴注 LPS 大鼠 (I 组) 出现了气道狭窄气流通道受限的通气障碍,这种通气障碍的程度较单纯香烟烟雾暴露的大鼠 (II 组) 严重。PaO₂ 和 PaCO₂ 反应机体肺通气肺换气功能。本研究中,香烟烟雾暴露 + 内毒素气管滴注的大鼠 (I 组) 的 PaO₂ 较烟雾暴露大鼠 (II 组) 和正常大鼠 (III 组) 低、烟雾暴露大鼠 (II 组) 较正常大鼠 (II 组) 低,香烟烟雾暴露 + 内毒素气管滴注的大鼠 (I 组) 的 PaCO₂ 较烟雾暴露大

鼠 (II 组) 和正常大鼠 (II 组) 高、烟雾暴露大鼠较正常大鼠高,提示香烟烟雾暴露 + 内毒素气管滴注大鼠和单纯烟雾暴露大鼠的肺通气功能肺换气功能均下降,表现出气道狭窄气流受限的通气障碍和呼吸膜受损后的血气交换障碍,而且香烟烟雾暴露 + 内毒素大鼠的上述结果更显著。观察本研究中 3 组大鼠肺组织形态学变化可知,香烟烟雾暴露 + 内毒素大鼠和烟雾暴露大鼠呈现典型的 COPD 慢性炎症损伤的病理表现,且香烟烟雾暴露 + 内毒素大鼠损伤程度较重;在超微结构的比较中可知,香烟烟雾暴露 + 内毒素大鼠和烟雾暴露大鼠肺泡上皮结构破坏、细胞器结构损毁,烟雾暴露大鼠肺泡上皮超微结构^[10]破坏较为轻微,这些从形态学上证实了香烟烟雾暴露 + 内毒素大鼠肺存在炎症损伤。

总之,本研究以香烟烟雾暴露 + 内毒素气管滴注模拟临床 COPD 患者的吸烟和炎症感染的危险因素,在实验结果中从呼吸功能、血气指标和形态学上证实香烟烟雾暴露 + 气管滴注内毒素处理的大鼠出现了典型的 COPD 肺病理改变、肺通气功能和肺换气功能,表现出气道狭窄气流受限的通气障碍,明确了香烟烟雾暴露 + 气管滴注内毒素造模方法是一种可行可靠 COPD 造模方法。

参考文献:

[1] 华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36 (4) : 255-265.

新乡市市区居民控盐相关知识、态度和行为的调查分析

张乐晶, 王亚娟, 程远芳, 孔文娟

(新乡医学院三全学院基础医学院, 河南 新乡 453000)

摘要: **目的** 了解居民对控盐的知识、态度和行为,为落实减盐措施和防治高血压等慢性病提供依据。**方法** 采用自制的控盐相关知识、态度和行为调查问卷,采取偶遇抽样的方法,对新乡市市区 1004 名居民以匿名自填问卷的形式调查其对控盐相关知识的知晓情况,以及控盐的态度和行为。**结果** 在控盐相关知识知晓调查中,32.3% 的调查对象能正确回答食盐的日推荐摄入量为 6g,21.1% 的调查对象虽不能正确回答,选择了 4g 以下,调查对象对日推荐食盐摄入量的知晓情况在性别、年龄、受教育程度方面的差异没有统计学意义($P > 0.05$)。对控盐态度调查结果显示,愿意按规定的食盐摄入量来做饭、愿意劝亲戚朋友少吃盐、愿意少吃味道特别咸的菜或零食的调查对象所占的比例分别为 85.3%、92.8%、75.7%。对控盐行为调查结果显示,食盐量具的使用情况在年龄、受教育程度方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$),年龄越大,经常使用量具的人数所占的比例越大;受教育程度越高,经常使用量具的人数所占的比例越低。控盐知识、态度和行为总分依次为 13、8、13,调查得分($\bar{x} \pm s$)分别为(3.76 ± 2.25)、(5.69 ± 1.45)、(7.25 ± 2.23),控盐知识得分在受教育程度上的差异具有统计学意义($P < 0.05$),受教育程度越高,得分越高。控盐行为的差异见表 3;其中控盐行为得分在年龄上的差异具有统计学意义($P < 0.05$),随着年龄段的增加,得分逐渐增加。**结论** 调查对象对控盐的态度正向选择率较高,控盐相关知识的知晓情况、控盐行为的执行情况却不乐观。

关键词: 社区调查;控盐;知识;态度;行为

中图分类号: R15

Investigation and analysis on salt - related knowledge, attitude and behavior among residents in Xinxiang City

ZHANG Le-jing, WANG Ya-juan, CHENG Yuan-fang, KONG Wen-juan

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

Abstract: **Objective** To understand residents' knowledge, attitudes and behaviors on salt control, so as to provide evidence for the implementation of salt reduction measures and prevention of chronic diseases such as hypertension. **Methods** 1,004 residents in Xinxiang City were investigated randomly by means of the questionnaire, which was designed to learn about their knowledge, attitude, and behavior on salt control. **Results** With respect to knowledge awareness, 32.3% of the respondents correctly answered that the daily recommended intake of salt was 6g. 21.1% of them chose less than 4g even though they could not answer correctly. There was no statistically significant difference in the knowledge aspect in terms of gender, age, and education level ($P > 0.05$). The survey also showed that those who were willing to cook based on the prescribed salt intake occupied 85.3%, those willing to persuade relatives and friends to eat less salt occupied 92.8%, and those willing to eat less salty dishes or snacks occupied 75.7%. The results on behavior showed that there existed statistically significant differences on the use of salt measuring tools in terms of age and education ($P < 0.05$). The older the age was, the greater the proportion of people who frequently used the measuring tools was; the higher the educational degree was, the lower the proportion was. The total scores of knowledge, attitude and behavior on salt control were 13, 8, and 13, and the survey scores ($\bar{x} \pm s$) were (3.76 ± 2.25), (5.69 ± 1.45), and (7.25 ± 2.23), respectively. The difference in the educational level was statistically significant ($P < 0.05$)-the higher the educational level, the higher the score. The differences in behaviors were shown in Table 3; the difference in age was statistically significant ($P < 0.05$), and the scores gradually increased as the age increased. **Conclusion** The survey showed a high positive selection rate for respondents' attitudes towards salt control, but their knowledge on and implementation of salt control were not optimistic.

Key words: community survey; salt control; knowledge; attitude; behavior

食盐不仅是人们膳食中必不可少的调味品,而且是人体中不可缺少的物质成分,主要成分是氯化钠,其在饮食中具有重要的作用,比如协助人体消化

食物、提鲜菜肴、使肉料细嫩、调和五味等^[1]。研究表明,日均食盐摄入量过高是高血压的危险因素之一^[2]。此外,食盐摄入过多还与肥胖、糖尿病、胃

收稿日期:2020-06-23

基金项目:河南省人文社会科学研究一般项目,SPOC课程在生物化学教学中的应用研究(2020-ZZJH-385)。

作者简介:张乐晶,女,讲师,硕士,研究方向:生物化学与分子生物学,E-mail:lejing.2008.cool@163.com。

癌、骨质疏松、肾结石等健康问题有关^[3]。中国居民平衡膳食宝塔指出,每人每天的食盐摄入量不应超过6g。我国居民的食盐摄入量一直居高不下,1982、1992、2002年3次营养与健康状况调查显示,食盐摄入量(g)虽有波动,但都高于12g/(人·d)^[4]。2010年我国家庭人均自报食盐消费情况分析,我国家庭人均食盐摄入10.6g/d^[5]。我国人均食盐摄入量严重超标,制定行之有效的全民减盐政策势在必行^[6]。所以,了解居民对控盐相关知识的知晓情况、对控盐的态度及行为十分重要。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

本次调查之前首先在新乡医学院三全学院附近随机抽取50名市民进行预调查,通过预调查,确保了问卷的适用性、结果与预期符合。本次调查针对新乡市市区20个小区,选取在小区广场上休闲娱乐的18岁以上固定居民作为研究对象,共有1004名居民参与调查,并为每一位调查对象发放控盐勺,同时普及其正确使用方法。问卷共包括4个方面:基本信息、对控盐相关知识的知晓情况、对控盐的态度、控盐相关行为。

1.2 控盐标准及方法

食盐摄入量以本市健康教育所提供的平均日摄入量6g为标准,平均日摄入量超过6g纳入食盐控制组,进行饮食健康教育及宣传,阐明食盐摄入过量的危害,并发布相应的宣传手册及剂量勺,食盐控制方法采用本市健康教育所提供的6g剂量勺衡量盐摄入量,指导市民应用方法。

1.3 统计分析

本次调查的质量控制贯穿整个过程,包括课题设计阶段、现场调查阶段、资料整理和分析阶段。所有问卷通过EpiData3.1软件进行录入,采用SPSS 19.0进行统计学分析。其中定量资料用均数±标准

差表示,比较采用方差分析和t检验,定性资料用百分率表示,比较采用 χ^2 分析等。以 $P < 0.05$ 有差异为有统计学意义。

1.4 基本情况

共收集到有效问卷1004份,其中男性368人(36.7%),女性636人(63.3%);18~39岁684人(68.1%),40~59岁220人(21.9%),60岁及以上100人(10.0%);初中及以下196人(19.5%),高中或中专、技校248人(24.7%),大专200人(19.9%),本科及以上学历360人(35.9%);每天或经常在家吃饭860人(85.6%),偶尔或不在家吃饭144人(14.4%);408人(40.6%)家里有高血压、冠心病、糖尿病等慢病病人,556人(55.4%)家里没有高血压、冠心病、糖尿病等慢病病人,40人(4.0%)不清楚;调查对象获取最适食盐摄入量相关信息的主要途径为电视(33.2%),其次为网络(24.5%),其它(19.9%),健康讲座(16.4%),宣传单张(5.9%)。

2 结果

2.1 控盐相关知识的知晓情况

调查结果表明,32.3%的调查对象能正确回答食盐的日推荐摄入量为6g,21.1%的调查对象虽不能正确回答,但知道饮食应该清淡一些,选择了4g以下;56.2%的调查对象知道食盐日推荐摄入量中还包括酱油、蚝油等含盐调料中的盐。调查对象对日推荐食盐摄入量的知晓情况在性别、年龄、受教育程度方面的差异没有统计学意义($P > 0.05$);理论上,受教育程度高的人回答正确率应该高一些,而本调查没有得到显性结果,可能是因为就6g这一数字而言,非专业人员很难准确回答。而最适食盐摄入量中是否包括含盐调料中的盐在性别、年龄、受教育程度方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$);女性,年轻人,受教育程度高者知晓情况较好(见表1)。

表1 调查对象对日推荐食盐摄入量相关知识的知晓情况

特征	知晓日推荐食盐摄入量			知晓日推荐食盐摄入量中还包括酱油等含盐调料中的盐		
	人数(%)	χ^2 值	P值	人数(%)	χ^2 值	P值
性别		1.069	>0.05		4.112	<0.05
男	104(28.3)			220(47.8)		
女	220(34.6)			388(61.0)		
年龄		0.852	>0.05		9.013	<0.05
18~39	208(30.4)			428(62.6)		
40~59	80(36.4)			96(43.6)		
>60	36(36.0)			40(40.0)		
受教育程度		1.100	>0.05		23.451	<0.05
初中及以下	52(26.5)			56(28.6)		
高中或中专、技校	88(35.5)			128(51.6)		
大专	68(34.0)			136(68.0)		
本科及以上学历	116(32.2)			244(67.8)		
合计	324			564		

高盐饮食的危害各项中,高血压的知晓人数最高(77.7%),其次是动脉硬化(40.2%)、心脏病(39.4%)、肾脏病(31.9%);低钠盐的知识各项中,

552人(55.0%)选择了不了解低钠盐,其它两个正确选项的选择人数分别为292人(29.1%)、156人(15.5%)(见图1)。

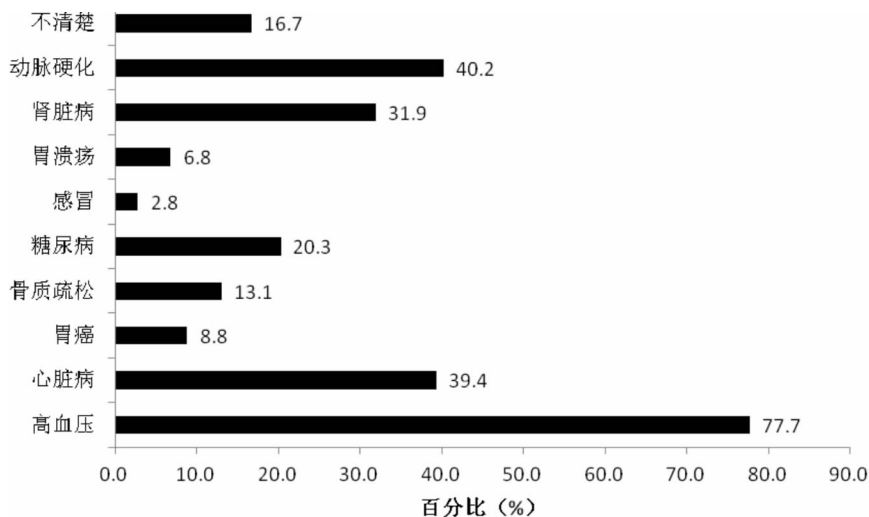


图1 调查对象对高盐饮食危害的知晓情况

2.2 对控盐的态度

结果表明,愿意按规定食盐摄入量来做饭、愿意劝亲戚朋友少吃盐、愿意少吃味道特别咸的菜或零食的调查对象所占比例分别为85.3%、92.8%、75.7%;70.5%的调查对象觉得用控盐来防治高血压等慢性病可行,而21.1%觉得不太好实施、太麻烦;大部分的调查对象觉得有必要使用限盐勺、限盐罐,多数人愿意吃低钠盐(见表2)。

表2 调查对象对限盐勺、限盐罐及低钠盐的态度

问题及选项	人数	构成比 (%)
有没有必要推广	有	188 74.9
使用限盐勺、限盐罐	没有	34 13.5
	不了解	29 11.6
是否愿意用低钠盐代替普通用盐	愿意	191 76.1
	不愿意	44 17.5
	不确定	16 6.4

2.3 控盐行为

87.2%的调查对象认为自己的口味清淡或适中,12.7%的调查对象认为自己的口味重一些;只有

14.3%的调查对象在购买加工食品时经常注意营养标签上的含盐量,48.6%的调查对象没有注意过;做菜加盐时首要考虑的因素是身体健康、做饭习惯、口味鲜美的比例分别为39.8%、25.1%、35.1%;大部分调查对象(72.1%)在炒青菜时即将炒好青菜再放盐;做饭时,盐已经加过了,其它调料放多掩盖饭菜的咸味时,49.0%的调查对象选择就这样吃,24.3%的调查对象选择加醋或辣椒等其它口味的调料,10.4%的调查对象选择再放盐,9.6%的调查对象选择放黄豆酱等有咸味的调料或食物。

调查对象加盐时使用量具的情况是,672人(66.9%)经常使用、108人(10.8%)偶尔使用、224人(22.3%)不使用;使用量具者只有37.9%用的是控盐勺。量具的使用情况在年龄、受教育程度方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$);年龄越大,经常使用量具的人数所占的比例越大;受教育程度越高,经常使用量具的人数所占的比例越低(见表3)。

表3 调查对象食盐量具的使用情况

特征	量具的使用情况			合计 (%)	χ^2 值	P 值
	经常使用	偶尔使用	不使用			
性别					0.275	>0.05
男	240(65.2)	44(12.0)	84(22.8)	368(100.0)		
女	432(67.9)	64(10.1)	140(22.0)	636(100.0)		
年龄(岁)					11.956	<0.05
18~	412(60.2)	92(13.5)	180(26.3)	684(100.0)		
40~	176(80.0)	8(3.6)	36(16.4)	220(100.0)		
>60	84(84.0)	8(8.0)	8(8.0)	100(100.0)		
受教育程度					15.157	<0.05
初中及以下	164(83.6)	16(8.2)	16(8.2)	196(100.0)		
高中或、技校	164(66.1)	16(6.5)	68(27.4)	248(100.0)		
大专	132(66.0)	36(18.0)	32(16.0)	200(100.0)		
本科及以上	212(58.9)	40(11.1)	108(30.0)	360(100.0)		

2.4 控盐知识、态度及行为得分分析

控盐知识得分在性别、年龄、受教育程度这三方面的差异见表4,由表中数据可知,控盐知识得分在受教育程度上的差异具有统计学意义($P < 0.05$),受教育程度越高,得分越高。控盐行为的差异见表4;其中控盐行为得分在年龄上的差异具有统计学意义($P < 0.05$),随着年龄段的增加,得分逐渐增加。

将控盐知识得分、控盐态度得分分别与控盐行为得分作散点图,可发现有线性趋势,计算 Pearson 积矩相关系数 r 分别为 0.365 ($P < 0.01$)、0.391 ($P < 0.01$);将控盐知识得分与控盐态度得分作散点图,可发现有线性趋势,计算 Pearson 积矩相关系数 r 为 0.359 ($P < 0.01$)。

表4 控盐知识、行为得分分析

特征	控盐知识		控盐行为	
	得分(均数)	P值	得分(均数)	P值
性别		>0.05		>0.05
男	3.41 ± 0.42		6.95 ± 1.25	
女	3.96 ± 0.41		7.43 ± 1.54	
年龄(岁)		>0.05		<0.05
18~	3.70 ± 0.32		6.91 ± 1.22	
40~	3.75 ± 0.35		7.36 ± 1.57	
>60	4.20 ± 0.39		9.40 ± 1.68	
受教育程度		<0.05		>0.05
初中及以下	2.92 ± 0.23		7.80 ± 1.43	
高中或技校	3.66 ± 0.34		6.73 ± 1.21	
大专	3.74 ± 0.35		7.30 ± 1.37	
本科及以上	4.29 ± 0.46		7.30 ± 1.37	
家里有无高血压等慢病人				>0.05
有			7.14 ± 1.15	
没有			7.35 ± 1.38	
不清楚			7.10 ± 1.09	

注:不满足方差齐性,进行 Kruskal-Wallis 检验,当各组例数超出 H 界值表时,由于 H_0 成立时 H 值近似地服从 $v = k-1$ 的 χ^2 分布,此时可由 χ^2 界值表得到 P 值。

3 讨论

本次研究表明,50%以上的家庭有高血压、糖尿病等慢性病人,而食盐与之的关系非常密切,调查对象对控盐的态度正向选择率较高,控盐相关知识的知晓情况、控盐行为的执行情况却并不乐观。徐建伟等关于我国成年人减盐的一项研究指出,我国成年人减盐意愿很高,但减盐行动率却很低^[7],和本文结果较为一致。

调查结果显示,只有 32.3% 的调查对象能正确回答食盐的日推荐摄入量,56.2% 的调查对象知道食盐日推荐摄入量中还包括酱油、蚝油等含盐调料

中的盐。可以看出,居民的认识远远不够,控盐形势不容乐观。调查对象获取最适食盐摄入量相关信息的途径主要是电视、网络。大多数调查对象知道高盐饮食的危害有高血压,但对于其它的危害知晓率很低。

调查对象对控盐的态度正向选择率较高,在 70% 以上,然而控盐行为却并不乐观。除了炒青菜时炒好菜再放盐占 72.1%,其它项比如,购买加工食品时经常注意营养标签的含盐量、做菜加盐时首要考虑的因素是身体健康等都不足 50%。大部分调查对象认为自己的口味清淡或适中,并不觉得自己食盐摄入量过高。然而,鲍建松等的一项研究指出,高盐、中盐及低盐组人群认为自身食盐摄入正常或过低的比例均超过 65%^[8]。这说明,居民对食盐该摄入多少并没有量的概念,也没有意识到自己的食盐摄入超标。66.9% 的调查对象加盐时经常使用量具,而这些人只有 37.9% 用的是控盐勺;偶尔使用量具者没有坚持使用量具的原因主要是经常忘记使用;不使用量具的原因主要是没必要、凭经验应该都不会超标。本次在调查同时免费提供的专用 2g 控盐勺深受居民的喜爱,许多人表示会按照这个标准来做饭。

本次调查显示,只有 14.3% 的调查对象在购买加工食品时经常注意营养标签上的含盐量,将近一半的调查对象从没有注意过。吴永宁博士等在《美国医学会期刊》上发表的中国人盐摄入量的最新评估数据,此调查不仅包括食盐还包括食品中的盐量,结果显示与 2000 年相比,中国人人均食盐量下降了 22.2%,但总体钠摄入量降低并不明显^[9]。由此可知,能主动去注意加工食品营养标签含盐量的人少之又少,要控制食盐摄入量我们不仅需要普及相关知识还要从规范食品企业、制定相应标准等方面努力。

经相关分析发现,控盐知识得分、控盐态度得分与控盐行为得分呈正相关,控盐知识得分与控盐态度得分也呈正相关,这就提示我们要改变居民的行为,相关知识和态度是非常必要的。

所以针对调查小区所作总结及建议如下:①了解相关知识是促成态度与行为改变的首要条件。调查可知居民主要接受相关信息的途径是电视、网络。根据此次人群的年龄、学历等分布特征,所以可以主打电视、网络宣传,让居民们了解食盐摄入量、高盐饮食的危害等相关知识,以及日常烹饪中应注意的事项等。②居民的饮食习惯是不容易改变的,即使居民了解相关知识也愿意控盐,真正实施控盐行为的人并不多,这就使得控盐任务异常艰巨。一些大

城市免费向居民提供控盐勺、限盐罐等工具,帮助居民明确食盐量的概念及规范控盐方法,收效良好。本次调查也发现,许多居民根本就不知道控盐勺,也有居民反映在超市里买不到。所以,我们在这方面应该紧跟大城市步伐,将控盐勺普及到各家各户。③要控制食盐的摄入量仅仅在日常烹饪习惯上下功夫是远远不够的,还要注意低盐的普及及食品企业、餐厅等制定相应食盐标准,这需要一个大的支持性环境。

参考文献:

[1] 武言广. 中国居民营养膳食指南大全集[M]. 南昌:江西科学技术出版社,2012,57-58.

[2] 陈炯. 高血压患者情况及危险因素研究[J]. 中国社区医师, 2015,31(2):13-15.

[3] 陈希,马吉祥,郭晓雷. 国内外有关减盐防控高血压的策略与行动[J]. 预防医学论坛,2011,17(9):817-821.

[4] 王春晓,崔娟,杨静,等. 通过开展减盐行动控制我国心血管疾病流行的可行性与必要性[J]. 中国卫生政策研究,2010,3(9):49-53.

[5] 颜流霞,徐建伟,张梅,陈晓荣,等. 2010年我国家庭人均自报食盐消费情况分析[J]. 中国健康教育,2014,30(5):387-388.

[6] 褚红玲,颜力,李妍,等. 全民减盐的科学证据与政策建议[J]. 中国卫生政策研究,2013,6(11):23-29.

[7] 徐建伟,颜流霞,陈晓荣,等. 2010年我国成年人减盐知识、态度和行为情况分析[J]. 中华预防医学杂志,2014,48(5):350-354.

[8] 鲍建松,Elmadfa,程义勇,等. 中国居民减盐知识评估与行为改变障碍调查[J]. 营养学报,2014,36(5):421-425.

[9] Hipgrave DB, Chang S, Li X, et al. Salt and Sodium Intake in China [J]. JAMA, 2016, 315(7):703-705.

(责任编辑:陈圆圆)

(上接第10页)

[2] Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. [J]. Journal of Autoimmunity, 2010, 34(3):J258-J265.

[3] Chen X, Li Y, Hua C, et al. Establishment of rapid risk assessment model for cigarette smoke extract exposure in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Toxicology Letters, 2019, 316:10-19.

[4] Tang Y M, Liu X N, Zhang Q J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease deaths, disability-adjusted life years, and risk factors in Hubei province of mid-China, 1990-2015; the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. Public Health, 2018, 161:12-19.

[5] 张莉,李金田,刘永琦,等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型病变特点的研究[J]. 四川动物, 2010(02):131-133.

[6] Wright J L, Cosio M, Churg A. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease[J]. AJP Lung Cellular & Molecular Physi-

ology, 2008, 295(1):L1-L15.

[7] 周兰英,唐文祥,阎青, et al. 联合运用烟熏和气管内滴注猪胰蛋白酶建立大鼠 COPD 模型的可行性[J]. 医学临床研究, 2010, 27(12):2294-2296.

[8] Oudijk EJ, D, Lammers JW, J, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proceedings of the American Thoracic Society, 2007, 4(8):626-34.

[9] Aghapour M, Raei P, Moghaddam S J, et al. Airway Epithelial Barrier Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Cigarette Smoke Exposure [J]. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2018, 58(2):157-169.

[10] 吴岳,赵海龙,张伟,等. 急进高原大鼠肺泡 II 型上皮细胞超微结构与肺泡液体清除率变化[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2014(3):160-167.

(责任编辑:刘鹤香)

新型冠状病毒肺炎疫情期间大学生的心理状态调查研究

蔡娜娜, 张文熙, 王 静, 闫浚玮, 冯焱森

(新乡医学院三全学院护理学院, 河南 新乡 453000)

摘要: **目的** 通过问卷调查了解在新冠肺炎疫情期间大学生的心理状态, 为今后突发公共卫生事件学生的心理健康教育提供依据和方向。**方法** 采用抑郁自评量表(Self-rating Depressing Scale SDS)和焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale SAS), 通过问卷星对 1400 名大学生进行匿名式调查, 获得数据后应用 SPSS21.0 软件进行统计分析。**结果** 抑郁患病率为 21.4%, 其中轻度、中度、重度分别为 13.8%、7.3%、0.3%。焦虑患病率为 9.4%, 其中轻度、中度、重度分别为 8.3%、0.9%、0.2%。其中不同性别的抑郁、焦虑发生差异具有统计学意义($t = 2.23, P < 0.001$; $t = 2.16, P < 0.05$)。在比较年级在抑郁、焦虑上得分差异时发现, 差异不显著($F = 1.50, P > 0.05$; $F = 1.02, P > 0.05$)。**结论** 疫情期间大学生出现不同程度的焦虑及抑郁心理问题, 抑郁与焦虑呈高度相关, 且焦虑和抑郁情绪的影响因素不完全相同, 学校管理部门对学生进行精准心理健康教育。

关键词: 抑郁; 焦虑; SDS; SAS; 新冠肺炎

中图分类号: R395.6

Investigation on the psychological state of college students during COVID-19 epidemic

CAI Na-na, ZHANG Wen-xi, WANG Jing, YAN Jun-wei, FENG Yan-sen

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

Abstract: **Objective** To investigate the psychological state of college students during the epidemic of COVID-19 through questionnaire, so as to provide basis and direction for mental health education of students with public health emergencies in the future. **Methods** Self-rating Depressing Scale (SDS) and Self-rating Anxiety Scale (SAS) were used to conduct an anonymous survey on 1400 college students, and the SPSS21.0 software was utilized for statistical analysis. **Results** The incidence of depression was 21.4%, with that of mild, moderate and severe depression was 13.8%, 7.3% and 0.3%, respectively. The incidence of anxiety was 9.4%, with that of mild, moderate and severe anxiety was 8.3%, 0.9% and 0.2%, respectively. Among them, the distinction of depression and anxiety between genders was statistically significant ($t = 2.23, P < 0.001$; $t = 2.16, P < 0.05$). When comparing the differences in scores of depression and anxiety among students of different grades, it was found that the difference was not significant ($F = 1.50, P > 0.05$; $F = 1.02, P > 0.05$). **Conclusion** During the epidemic, there exist different degrees of psychological problems like anxiety and depression. Depression and anxiety are highly correlated, and the influencing factors of anxiety and depression are not exactly the same. School management should provide students with precise mental health education.

Key words: depression; anxiety; SDS; SAS; COVID-19

新冠肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是中国自 2003 年“非典”以后又一次突发的重大流行性传染病, 作为国际关注的突发公共卫生事件, 我国把它作为乙类传染病, 并采取甲类传染病的预防和控制措施管理^[1-2]。疫情发生后, 我们国家积极采取了限制人员出行及全社会动员的联防联控等一系列措施, 取得较好效果, 但不可否认它不但给感染者身体造成伤害, 同时也给感染者及周边人群的心理带来影响。尤其学生作为一类特殊群体, 在疫情防控期间, 教育部严格要求未经学校批准学生一律不准返校, 推迟开学时间, 学生在家进行网络听课。这些现象在一定程度上使学生产生了恐慌、焦虑、无助等

情绪反应, 造成了一定的心理压力。为了解新冠肺炎疫情期间大学生居家隔离的心理状态, 特展开此次横断面研究。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

在新冠肺炎的爆发期间 (2 月 13 日-2 月 15 日), 通过问卷星平台向新乡市某高校护理专业 1400 名学生展示问卷调查二维码, 由参与的学生在线填写并提交问卷。实际收回问卷 1350 份, 回收率为 96.4%, 有效问卷为 1294 份, 有效问卷回收率为 95.8%。

1.2 研究工具

收稿日期: 2020-05-06

基金项目: 河南省十三五教育科学规划项目 ([2018]-JKGHYB-0400)。

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

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

1.2.1 抑郁情况调查

采用 Zung 抑郁自评量表 (Self-rating Depression Scale SDS) 进行评定^[3]。共计 20 道题目。反映抑郁的主观感受及抑郁症状的轻重程度。SDS 根据症状出现频度评定,分 4 个等级,1~4 级代表“无或偶尔”~“总是如此”。总分粗分乘以 1.25,四舍五入取整数即得到标准分,分值越高,抑郁的程度越明显。SDS 得分 < 53 分为正常,53~62 分为轻度抑郁,63~72 分为中度抑郁,得分 > 72 分为重度抑郁。

1.2.2 焦虑情况调查

采用 Zung 焦虑自评量表 (Self-rating Anxiety Scale SAS) 进行评定^[4]。量表共计 20 道题目,用于测量焦虑的主观感受、焦虑的轻重程度,该量表一致性信度 Cronbach's α 系数 0.777,分半系数 0.757,具有较好的信效度。本量表按 4 级评分,总分粗分乘以 1.25,四舍五入取整数即得到标准分,分值越高,焦虑程度越明显。SAS 得分 < 50 分正常,50~59 分为轻度焦虑,60~69 分为中度焦虑,SAS 得分 > 69 分为重度焦虑。

1.3 统计处理

对收集到的数据建立数据库,剔除无效问卷,应用 SPSS21.0 统计软件进行统计分析,采用描述性统计分析、独立样本 t 检验,方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 人口学特征

本次调查的学生女生 1181 人 (91.3%)、男生 113 人 (8.7%);大一 608 人 (47.0%)、大二 346 人 (26.7%)、大三 340 人 (26.3%)。

2.2 大学生抑郁和焦虑情况

结果显示,抑郁患病率为 21.4%,其中轻度、中度、重度分别为 13.8%、7.3%、0.3%。焦虑患病率为 9.4%,其中轻度、中度、重度分别为 8.3%、0.9%、0.2%。

表 1 大学生抑郁和焦虑情况 例数 (%)

	SDS	SAS
没有抑郁/焦虑	1017(78.6)	1172(90.6)
轻度抑郁/焦虑	178(13.8)	108(8.3)
中度抑郁/焦虑	95(7.3)	11(0.9)
重度抑郁/焦虑	4(0.3)	3(0.2)

2.3 大学生抑郁和焦虑的性别差异比较

结果显示,男生抑郁、焦虑得分上均高于女生,差异均有统计学意义 ($P = 0.001, P = 0.04$,见表 2)。

表 2 大学生抑郁和焦虑的性别差异比较

	男生	女生	t
抑郁得分	44.71 ± 12.88	42.28 ± 10.86	2.23**
焦虑得分	40.35 ± 9.28	38.70 ± 7.61	2.16*

注: ** $P < 0.05$, * $P < 0.05$

2.4 大学生抑郁和焦虑的年级差异比较

结果显示,在抑郁、焦虑得分上,各年级学生得分差异不显著 ($P = 0.22, P = 0.36$,见表 3)。

表 3 大学生抑郁和焦虑的年级差异比较

	大一	大二	大三	F
抑郁得分	42.93 ± 10.75	42.57 ± 11.61	41.64 ± 11.04	1.50
焦虑得分	39.05 ± 7.55	39.0 ± 8.11	38.33 ± 7.85	1.02

3 讨论

在突发疫情中,由于早期对于疾病的认识不足、病原体未知、传染途径不明确、致病机理和病理过程不清楚^[5],尤其是缺少针对性的治疗手段时,采取的集中隔离的管理方式可能降低了大学生直接面对疫情的危险,但在严峻的疫情形势下,封闭式的管理措施容易导致行为和习惯改变,对群体造成一定的应激反应和心理影响,人们往往会产生恐惧心理,给心理带来巨大压力。本研究调查结果显示,焦虑检出率 (9.4%) 和抑郁检出率 (21.4%) 与国内在大学生中开展的同类研究获得的焦虑检出率 (6.94%~25.6%)^[6-8] 和抑郁检出率 (21.7%~29.19%) 的结果接近。提示在疫情爆发初期,大学生的心理状况基本稳定。分析其原因可能一是学校重视大学生的心理健康状况,入学后开展相关的课程,教会学生自我心理调适的方法。二是在疫情期间,学校各部门积极行动起来,保证教育部实施的“停课不停学”,为网络授课提供便利,保证学生的听课质量。

在比较男女生在抑郁、焦虑上得分差异时,本研究发现,男生在抑郁、焦虑得分上高于女生,差异具有统计学意义。这与以往的研究结果相同^[9]。究其原因可能是社会对不同性别的要求所致,男生常常被认为要有担当,在遇到挫折或情绪困扰时,应该自己扛过去,不要轻易地找人倾诉或者寻求帮助,继而容易导致男生承受较大的心理压力。女生被认为是温柔、被人呵护的,所以女生总是在遇到问题时,喜欢向父母朋友诉说,寻求社会支持,减轻了她们的负性情绪。在比较年级在抑郁、焦虑上得分差异时发现,差异不显著。但大一学生的抑郁、焦虑得分最高,应引起学校相关部门的重视。提示,大一学生正面临着“心理断乳期”,对大学生活学习还未完全适应,并且在疫情爆发时,掌握的医学专业知识较少,可能容易引起焦虑、抑郁情绪的发生,但并不至于导致较为严重的焦虑抑郁障碍。

综上所述,面对突如其来的新型冠状病毒疫情队学生的学习、生活所带来的影响。学校管理部门应重视学生的心理健康,积极引导在疫情期间,督导落实居家隔离防护行为,并提供及时广泛的心理疏导,以稳定学生的情绪。

受疫情影响,本研究仅以网络发放调查问卷的

方式进行,样本的数量和代表性不够。在后续的研究中,扩大样本量并提高代表性,深入分析在疫情期间大学生情绪状态的影响因素,动态检测学生的心理健康水平,以增强研究结果的适用性。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会 2020 年第 1 号公告。
 [2] Chen N,Zhou M,Dong X,et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan,China: a descriptive study[J]. Lancet,2020,395(10223): 507-13.
 [3] 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册:增订版[M]. 北京:中国心理卫生杂志社,1999:194-195.

- [4] 周永安. 焦虑自评量表在我国高校大学生中应用的评价研究[D]. 广州:南方医科大学,2012.
 [5] 张苍,郭晓迪,李洁娜,等. 广州市新型冠状病毒肺炎流行特点及应对措施探讨[J]. 全科护理,2020,18(4): 427-9.
 [6] 于红典. 重庆市低年级大学生心理健康状况调查研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2010: 30-32.
 [7] 许敏兰,张洪波,许娟,等. 安徽省有焦虑症状大学生的社会人口特征及社会心理分析[J]. 中国心理卫生杂志,2006,08: 510-512.
 [8] 刘冰帆,林静,张雅卉,等. 高校新生抑郁焦虑状况及相关因素研究[J]. 精神医学杂志,2011,02: 100-102.
 [9] 张泽武,吴赤蓬,刘国宁等. 广州医科大学抑郁情况及影响因素分析[J]. 中国学校卫生,2006,27(1)51-52.

(责任编辑:高姿)

健康产业七大商机

受收购在线医药平台影响,阿里健康股价近日高涨近 80%。阿里健康的前身多年来在市场上“默默无闻”,自被阿里收购后,该公司股价涨了近 20 倍。事实上,无论是世界的整体趋势还是中国的国内情况,大健康产业都是投资界最大的关注点之一。相关数据显示,大健康产业已经是全球第一大产业,年支出总额占 GWP(世界国内生产总值)总额的 1/10。业内人士预测,今年中国大健康产业将达 8 万亿元,成为第一大产业。大健康产业未来的蓝海在哪里?企业应该在哪里落子布局呢?传统产业和健康产业如何结合起来形成新模式?健康领域会出现类似阿里和腾讯那样规模的公司吗?一系列问题让大健康产业充满想象力和期待。

领域一:“互联网+医疗”。时下最热门的“互联网+医疗”的产业,其基本模式是利用互联网、云计算、大数据以及可穿戴设备等构建平台,以 O2O 方式提供健康管理和服务。“互联网+医疗”之所以能成为风口里的风口,主要原因是老龄化引起的养老管理问题和日益严峻的慢性病问题。

领域二:“药品为王”。中国的药厂很多也很赚钱,但是药品并不一定都有用,有的时候用药不当还可能耽误病情。因此,现在真正需要的是研究好药。目前,中国医药市场发生了很大变化,“产品为王”成为药企发展的最大核心。

领域三:“帮患者找医生”。中国医疗领域的大部分资源都集中在医院,这其中又以公立医院为主。最好的医生又集中在最好的三甲医院。目前,一些医疗领域的民营企业热衷于收购医院。因此,未来最大的机遇是能否掌握优秀的医生资源,同时帮助公众找到适合的医生。

领域四:精准医疗。大数据对医疗领域的一个非常大的改变就是精准医疗。精准医疗的核心是把人群细分,对治疗、诊断要精准。它不仅对个体化的行为和数据要有非常精准的解读,而且要给出一个精准的对应化的解决方案。

领域五:疾病预防。传统意义上的“以药治病”,主要是看药品是否有效。预防医学,主要是帮助更早发现疾病隐患。因此,未来可以通过数据监控一个人是否健康成长。

领域六:医疗保险。基本医疗保险对报销范围有明确限制。不过,中国政府正在逐步发展商业保险。现在已经把大病保险让商业保险做了,这是一个很好的开端。另外,一些企业也在做职工补充险。随着商业保险进入医疗保险政策的进一步放开,健康产业会得到非常大的支持。

领域七:医疗服务模式创新。社会资本的参与似乎显得必要。国外的一些案例或许可以为国内提供借鉴。比如在芬兰,一些创新型的小公司在进入市场时做试验类项目的反应速度非常快,在解决问题时比大公司更有创新能力。它们可以帮助解决大公司不屑于解决的问题。同时可以积极尝试与医院有关的新模式、新技术。如果把懂技术的科学家、懂商业的人才和资金提供方结合起来,中国大健康领域或许会得到更好的发展。

毫无疑问,大健康产业已经被资本紧紧盯上。上述领域仅仅是大健康产业的部分机会。无论是在需求端还是供给端,企业都可以通过很多不同的方式进入。从根本上看,中国大健康产业的市场需求十分巨大。不过,在看到巨大机遇的同时,也需要意识到大健康产业面临的痛点和挑战。伴随健康成为整个社会的关注点,各种市场规则和商业生态的完善会在产业发展中逐渐实现。创新变革的力量在解决社会问题的过程中,不仅可以建构新的商业系统,而且可以为社会创造着价值,改变着这个时代。

信息来源: <https://www.xzbu.com/3/view-7300994.htm>

(供稿人:刘培培)

新型冠状病毒肺炎背景下护理专业学生从医意愿现状调查及分析

程远芳

(新乡医学院三全学院基础医学院,河南 新乡 453000)

摘要: **目的** 在疫情背景下,调查护理专业学生从医意愿,探索影响护理学生从医意愿的影响因素,为制定护理专业学生教育方案提供参考依据。**方法** 采用自制问卷,对 1400 名护理专业学生进行问卷调查。**结果** 新冠肺炎发生后护理专业学生从医意愿得分(56.22 ± 6.72);多元逐步回归分析显示;是否自愿学医、是否实习经历、疫情发生前父母支持我学医、疫情发生前我希望毕业后去医院工作是护理学生从医意愿的影响因素,可解释从医意愿变异的 41.7%。**结论** 疫情发生前后护理学生的从医意愿均较高,但是疫情发生后,部分学生从医意愿发生改变。提示我们应重视疫情对护理专业学生的影响,实施心理疏导措施,完善心理指导方案。

关键词: 新型冠状病毒肺炎;从医意愿;调查分析

中图分类号: R395.6

Investigation and analysis of nursing students' willingness to engage in the medical profession under the background of COVID-19

CHENG Yuan-fang

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

Abstract: **Objective** To investigate nursing students' willingness to engage in the medical profession under the background of COVID - 19 and explore its influencing factors, thus providing reference for the development of nursing students' education programs. **Methods** A self - made questionnaire was used to investigate 1,400 nursing students. **Results** The scores that nursing students' willingness to engage in the medical profession after the occurrence of COVID - 19 were (56.22 ± 6.72); the multiple step - back regression analysis showed that the influencing factors of their willingness to join the medical profession were as follows; whether they voluntarily studied medicine, whether they experienced internship, whether they received support from parents before the epidemic, and whether they hoped to work in the hospital after graduation before the epidemic, which could explain 41.7% of the variation of willingness to join the medical profession. **Conclusion** Nursing students' willingness to engage in the medical profession was high before and after the epidemic. After the outbreak, however, some students' willingness had changed. It is suggested that the impact of the epidemic on nursing students needs to get noticed, psychological counseling measures needs to be implemented, and psychological guidance programs needs to be improved.

Key words: COVID - 19; willingness to engage in the medical profession; investigation and analysis

2019 年 12 月以来,我国湖北省武汉市陆续发现多例新型冠状病毒肺炎(COVID - 2019)患者,随着疫情蔓延,我国其他地区及境外也出现了此类病例^[1],新冠肺炎传染性强,传播途径多,目前,我国已确诊病例超 8 万人,境外疫情也日渐加重。自疫情发生以来,我国医疗卫生系统面临巨大挑战,医院感染成为新冠肺炎疫情广泛传播的重要因素之一,对医务人员的健康造成极大影响^[2]。卫健委称在此次抗击新冠肺炎疫情中,去武汉支援抗疫的一线护士约有 2.86 万人,占医疗队总数的 68%^[3]。从医意愿是指医学生毕业后自愿进入医院从事临床工作,其主要内容包括医学生对职业行为倾向、职业动机、职业情感等^[4]。因此,本研究对疫情发生后护理专业学生的从医意愿进行调查分析,了解疫情发

生对护理专业学生从医意愿的影响,以期能制定合适的干预方案,促进我国医学教育健康发展。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用问卷调查法,将问卷录入问卷星,在问卷内注明自愿参与原则和保密原则,通过学院教师微信群、护理学专业班级群,学生 QQ 群,朋友转发等方式发放问卷,研究对象包括就读不同阶段的护理专业学生。共获得问卷 1400 份,有效问卷 1387 份,有效率 99.07%。

1.2 研究方法

1.2.1 研究工具

(1)一般情况调查表 根据研究需要由研究者自行设计人口学调查表,主要包括年龄、性别、是否独

生子女、家庭人均月收入、现读阶段、家庭所在地、家庭月收入、父母最高学历、家中有无医务工作者、选择学医是否是自愿、是否有实习经历、从事医学工作的亲属是对我选择作为一名医学生产生影响、疫情发生前我的父母希望我毕业后进入医院工作、疫情发生前我毕业后希望能去医院工作。

(2)从医意愿问卷 该问卷由研究者自行编制,包括14个条目,三个维度:职业情感、职业倾向、职业认知,采用李克特计分法,其中维度职业认知的三个条目采用反向计分法,每个条目的选项分别为“非常符合”“符合”“一般符合”“不符合”和“非常不符合”,分别对应分值为5、4、3、2、1分,量表总得分范围为14~70分,量表的Cronbach's α 系数为0.858。

1.2.2 调查方法 将问卷录入问卷星,取得新乡市、洛阳市3所医学院校和老师的同意,将问卷星链接或二维码发送到护理专业学生微信群、QQ群,由学生自行填写,在问卷星后台进行筛查、核实,最终获得有效问卷1387份。

1.2.3 统计学方法 应用SPSS17.0数据软件对资料进行分析,所有分析均为双侧检验,置信水准 $\alpha = 0.05$ 。计量资料用均值 \pm 标准差,计数资料采用构

成比进行描述性分析,若研究资料满足正态分布,方差分析进行单因素分析,以从医意愿为因变量,年龄、是否为独生子女、是否自愿学医、是否有实习经历、从事医学工作亲属对我选择医学有影响、疫情发生前父母希望我毕业后进入医院工作、疫情发生前我毕业后希望能去医院工作与从医意愿总分比较为自变量,从医意愿与基本资料的相关性采用Pearson相关分析,采用卡方检验,对护理学生疫情前、疫情发生后父母是否支持其进入医院工作进行分析。

2 结果

2.1 护理学生从医意愿得分 387名护理学生,从医意愿总得分(56.11 ± 6.72)分,其中职业情感得分(20.54 ± 3.20),职业认知得分(8.96 ± 2.26),职业倾向得分(26.72 ± 3.32)。

2.2 对一般资料进行单因素分析 结果显示年龄、是否为独生子女、是否自愿学医、是否有实习经历、从事医学工作亲属对我选择医学有影响、填报志愿时父母支持我选医学专业、疫情发生前父母希望我毕业后进入医院工作、疫情发生前我毕业后希望能去医院工作与从医意愿总分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 从医意愿单因素分析($n = 1387$)

项目	人数	百分比(%)	F	P	
性别	男	177	12.8	1.237	0.152
	女	1210	87.2		
年龄(岁)	16 -	1232	88.8	1.491	0.027
	21 -	152	11.0		
	26 - 30	3	0.2		
是否独生子女	是	175	12.6	1.442	0.039
	否	1212	87.4		
现读阶段	中专	5	0.4	1.033	0.415
	大专	1181	85.1		
	本科在读	198	14.3		
	研究生及以上	3	0.2		
家庭所在地	城市	387	27.9	0.983	0.500
	乡镇	1000	72.1		
家庭月收入(元)	3000以下	692	64.0	1.339	0.080
	3001 - 6000	564	24.9		
	6001 - 10000	108	7.4		
	10001以上	28	2.0		
是否自愿学医	是	1186	85.5	8.537	< 0.001
	否	201	14.5		
是否有实习经历	是	668	48.2	0.843	0.742
	否	719	51.8		
从事医学工作亲属对我选择医学有影响	影响很大	359	25.9	3.106	< 0.001
	有影响,但不大	576	41.5		
	无影响	452	32.6		
填报志愿时,我父母支持我选医学专业	非常支持	779	56.2	10.143	< 0.001
	比较支持	420	30.3		
	一般支持	171	12.3		
	不支持	17	1.2		
	非常不支持	0	0		

疫情发生前,我父母希望我毕业后进入医院工作	非常符合	762	54.9	12.877	<0.001
	比较符合	462	33.3		
	一般符合	137	9.9		
	不符合	22	1.6		
	非常不符合	4	0.3		
疫情发生前,我毕业后希望去医院工作	非常符合	756	54.5	23.154	<0.001
	比较符合	447	32.2		
	一般符合	150	10.8		
	不符合	29	2.1		
	非常不符合	5	0.4		

2.3 护理学生从医意愿影响因素 为进一步了解护理医学生从医意愿主要影响因素,以从医意愿总得分为因变量,将一般资料中有统计学意义的因素自变量。结果显示,年龄、是否有实习经历、从事医

学工作亲属对我选择医学有影响产生影响、疫情发生前我毕业后希望能去医院工作、疫情发生前父母希望我毕业后进入医院工作是护理学生从医意愿影响因子,能够解释总变异量的 41.7%。见表 2。

表 2 护理学生从医意愿影响因素多元逐步回归

自变量	偏回归系数	标准误差	标准回归系数	t	P
常数项	33.658	1.250		26.924	<0.001
年龄	-1.416	0.426	-0.068	-3.320	0.001
是否有实习经历	1.019	0.277	0.076	3.673	<0.001
从事医学工作的亲属是对我选择作为一名医学生产生影响	-1.146	0.184	-0.130	-6.223	<0.001
疫情发生前,我的父母希望我毕业后进入医院工作	1.555	0.231	0.11075	6.720	<0.001
疫情发生前,我毕业后希望能去医院工作	4.131	0.220	0.485	18.734	<0.001

2.4 疫情发生前后,父母支持学生进入医院工作情况 疫情发生前,我父母支持我毕业后进入医院工作的意愿为 $4.41 \pm 0.755 (\bar{x} \pm s)$, 疫情发生后,我父母仍支持我毕业后进入医院工作的意愿为 4.36 ± 0.771 , ($t=0.242, P=0.016$)。父母对于护理学生进入临床工作的态度发生改变,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 疫情发生后从医意愿 为了进一步了解护理学生的从医意愿,对条目 10(疫情发生后,我有改行意愿)进行统计分析,结果显示疫情发生后,有约 10.8% 的学生具有改行的想法,见表 3。

表 3 疫情发生后,有改行意愿的学生统计($n=1387$)

项目	人数	百分比(%)	
疫情发生后,我有改行的意愿	非常符合	81	5.8
	比较符合	70	5.0
	一般符合	181	13.0
	不符合	668	48.2
	非常不符合	387	27.9

3 讨论

3.1 护理学生从医意愿水平现状

研究结果显示,护理专业学生从医意愿得分(56.22 ± 6.72),从医意愿水平较高,与刘泽豫^[5]研究结果有差异,分析原因可能是新冠肺炎疫情发生以来,护理工作抗击疫情,奋战一线的奉献精神被全国各媒体报道,增强了护理专业学生选择从事医学工作的信念,本研究数据显示 99.6% 的学生认为新闻不断报道的英雄事迹让我更坚定了从事医学

工作的选择(条目 9)。另一方面,疫情发生后,医务工作者的价值更加凸显,本研究数据统计 99.8% 的护理学生认为从事临床工作更能实现自己的人生价值。且 99.6% 的学生表示将来某一天,如果国家需要,我也会义无反顾奋战去一线。有研究证明,2020 年我国约需护理人员 697 万人,但据国家卫健委统计,2018 年底我国注册护士只有 400 万人,目前我国护理人力资源缺口较大^[6],此次疫情发生后,我国护理人员缺口大的劣势更加显现,大量护理专业学生毕业后进入临床工作,不仅能缓解我国护理人员压力,且能优化医疗行业资源占比,因此社会各界应更加鼓励和支持护理专业学生进入医疗岗位。

3.2 护理学生从医意愿影响因素分析

3.2.1 年龄、是否有实习经历对从医意愿的影响

本研究显示年龄与从医意愿呈负相关,与方必基^[7]研究结果一致,分析原因可能是随着学生年龄增长,对于不同行业都一定了解,心智更成熟,对于自身兴趣爱好等更明确,因此在接触其他行业后,可能会产生从事其他行业的想法。研究证明有实习经历的学生有更强的从医意愿,原因可能是在实习过程中,学生将理论与实际相结合,知识储备更丰富,对从事医疗行业更有信心,且在临床实习过程中,通过与患者接触,更加确定了救死扶伤是件平凡而伟大的事情,因此对于未来从事医务工作,实现人生价值的想法更加坚定。

3.2.2 护理学生从医意愿的其他影响因素

本研究显示,从事医学工作的亲属是对我选择

作为一名医学生产生影响与从医意愿成负相关,结果与叶丛^[8]相似,从事医务工作的亲属,希望护理医学生毕业后从事其他行业,分析原因可能是医疗行业属于高风险行业,医务工作者劳动强度大,工作时间长且不规律。另一方面,近年来社会对医务工作者的负面报道,也导致一部分亲属希望孩子从事与医疗无关行业。选择学医是否是自愿、疫情发生前,我毕业后希望能去医院工作研究显示,自愿选择学医的学生从医意愿更高,呈正相关关系,自愿学医的学生更早的确定了自身理想,对自己未来职业有一定的职业规划,因此在学习期间更加向本专业领域靠拢,在从医意愿上更高与其他学生。

研究结果证明,填报志愿时,我父母支持我选择医学专业和疫情发生前,我的父母希望我毕业后进入医院工作与护理学生从医意愿呈正相关,父母支持我选择和从事医学专业都属于社会支持的一部分,社会支持越高,得到的精神资源、物质支持、信息支持越多^[9],一方面我国传统思想认为医务工作稳定,收入尚可,且有一定的社会地位。另一方面与其他专业就业形势相比,目前国内医学生就业尚可。因此多数父母对学生从事医务工作报有支持态度,但是新冠肺炎疫情发生后与疫情发生前差异具有统计学意义,分析原因可能是疫情发生后,护理工作者面临健康威胁和巨大压力,虽然社会各界欣赏医务工作者的奉献精神,但作为父母,并没有做好让孩子面临危险的思想准备,因此部分父母对于护理学生继续从事医疗行业产生动摇。本研究结果显示,有10.8%的学生在疫情发生后有改行的想法,原因可能是面对突如其来的疫情,学生在心理上并没有做好应对准备,且疫情放假期间,面对各大新闻媒体报道的医务人员牺牲事迹,学生对该事件产生的应激心理问题没有得到有效疏导,因此导致学生对从

事医疗行业产生动摇,建议学校及时做好学生心理疏导工作,提高学生正确面对突发事件的能力。

本研究证明护理学生从医意愿较高,且通过这次疫情护理学生更加坚定了从事医疗行业的决心,有99.6%的学生表示如果国家需要,会议无反顾奋战去一线,做最美逆行者。但是疫情发生以来,部分学生父母及学生对于从事医疗行业的意愿产生动摇,因此也提示我们做好对护理学生的心理疏导,进一步提高学生从医意愿。

参考文献:

- [1] 国家卫健委发布新冠肺炎诊疗方案(试行第六版) <http://www.chinanews.com/gn/2020/02-19/9096842.shtml>, 2020-02-19.
- [2] 索继江,闫中强,刘运喜,柴光军. 新型冠状病毒肺炎医院感染现状及预防控制策略与措施探讨[J]. 中华医院感染学杂志, 2020,30(6):811-816.
- [3] 国家卫健委:2.86万名护士驰援一线. <http://www.chinanews.com/sh/2020/02-29/9108948.shtml>, 2020-02-29.
- [4] 方必基. 医学生从医意愿研究述评[J]. 高教学刊, 2019, (18): 183-185.
- [5] 刘泽豫,翟玥,段若玉,等. 医学生从医意愿现状调查及其与医疗执业环境的相关性分析[J]. 中华医学教育杂志, 2018, 38(1):17-21.
- [6] 何光琴. 缓解缺人,护理人力分层的三大猜想[J]. 医师在线, 2019,9(33):11-12.
- [7] 方必基,刘彩霞,郭建成. 医学生从医意愿的现状与培育对策研究[J]. 科技视界, 2019, (31)199-201.
- [8] 叶丛,蔡绍哲,胡绍先,等. 武汉市某三甲医院医务人员子女从医意愿调查[J]. 医学与社会, 2019, 32(3):26-29.
- [9] 刘宇,姜桐桐,史铁英. 护理本科生人文关怀能力与角色认知、领悟社会支持的相关性研究[J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(1):105-108

(责任编辑 高姿)

异甘草素对氧葡萄糖剥夺/再恢复损伤 SH-SY5Y 细胞的保护作用

宋小锋^{1,3}, 原增艳², 张婷^{1,3}

(1. 新乡医学院三全学院生命科学技术学院, 河南 新乡 453000; 2. 新乡医学院三全学院医学检验学院, 河南 新乡 453000; 3. 河南省山楂综合利用工程研究中心, 河南 新乡 453000)

摘要: 目的 研究异甘草素对氧葡萄糖剥夺/再恢复 (oxygen-glucose deprivation/recovery, OGD/R) 所致 SH-SY5Y 细胞损伤的保护作用及对 Nrf2/ARE 通路的影响。方法 SH-SY5Y 细胞建立 OGD/R 损伤细胞模型。在 OGD/R 前 2 h、以及 OGD/R 后 24 h 在培养基中给予 20 μmol/L 的异甘草素。siRNA-Nrf2 组使用经 siRNA-Nrf2 转染后的 SH-SY5Y 细胞, 其它处理同异甘草素给药组。OGD/R 48 h 后, 测定细胞活力、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平, caspase-3, 9 活性, 活性氧 (ROS) 水平、丙二醛 (MDA) 含量、超氧化物歧化酶 (SOD) 及谷胱甘肽 (GSH) 活性, 检测 Bcl-2、Bax、NQO1、HO-1 mRNA 的表达及 HO-1 蛋白表达水平。结果 OGD/R 导致 SH-SY5Y 细胞活力降低, caspase-3, 9 活性升高, ROS 水平和 MDA 含量升高, SOD 和 GSH-Px 活性降低, Bcl-2、NQO1、HO-1 mRNA 及 HO-1 蛋白表达降低, Bax mRNA 的表达增高 (P < 0.01)。异甘草素能明显增加 OGD/R SY5Y 细胞存活率, 降低 caspase-3, 9 活性, ROS 水平和 MDA 含量, 提高 SOD 和 GSH 活性及 Bcl-2、NQO1、HO-1 mRNA 和 HO-1 蛋白表达, 降低 Bax mRNA 的表达 (P < 0.01)。而 Nrf2 基因敲除显著抑制了异甘草素在 OGD/R 处理 SY5Y 细胞中的上述作用。结论 异甘草素能减轻 OGD/R 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤, 可能与激活 Nrf2/ARE 信号通路, 增强 SH-SY5Y 细胞的抗氧化能力有关。

关键词: 异甘草素; 人骨髓神经母细胞瘤细胞株; 氧化应激; 氧葡萄糖剥夺/再恢复; Nrf2/ARE

中图分类号: R932

The protective effect of isoliquiritigenin on SH-SY5Y cell injury induced by oxygen-glucose deprivation/recovery

SONG Xiao-feng^{1,3*}, YUAN Zeng-yan², ZHANG Ting^{1,3}

(1. School of Life Science and Technology, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000; 2. School of Medical Laboratory Sciences, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000; 3. Henan Hawthorn Utilization Engineering Center, Xinxiang, Henan 453000)

Abstract: **Objective** To study the protective effect of isoliquiritigenin on SH-SY5Y cell injury induced by oxygen-glucose deprivation/recovery (OGD/R) and its effect on Nrf2/ARE pathway. **Methods** SH-SY5Y cells were used to establish OGD/R injury cell model. The isoliquiritigenin of 20 μmol/L was given in the medium 2 hours before and 24 hours after OGD/R. After 48 hours, cell viability, lactate dehydrogenase (LDH), reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione (GSH) activity were measured. The expression of Bcl-2, Bax, NQO1, HO-1 and the expression of HO-1 protein were detected. **Results** OGD/R reduced SH-SY5Y cell viability, increased ROS level and MDA content, decreased SOD and GSH activity, decreased Bcl-2, NQO1, HO-1 and HO-1 protein expression, and increased Bax expression (P < 0.01). Isoliquiritigenin could significantly promote the survival of OGD/R SH-SY5Y cells, reduce ROS level, MDA content and Bax mRNA expression, increase SOD, GSH activity, Bcl-2 mRNA, NQO1 mRNA, HO-1 mRNA and HO-1 protein expression, while Nrf2 knockout significantly inhibited the above effects of isoliquiritigenin on SH-SY5Y cells treated with OGD/R. **Conclusion** Isoliquiritigenin can reduce the damage of SH-SY5Y cells induced by OGD/R, which may be related to the activation of Nrf2/ARE signaling pathway and the enhancement of antioxidant capacity of SH-SY5Y cells.

Key words: isoliquiritigenin; SH-SY5Y; oxidative stress; oxygen and glucose deprivation/recovery (OGD/R); Nrf2/ARE

脑缺血再灌注损伤 (Cerebral ischemia reperfusion injury, CIR) 是缺血性脑卒中的主要病理机制,

氧化应激在 CIR 过程中起重要作用, CIR 发生时活性氧 (ROS) 生成显著增加^[1]。在 CIR 过程中, 脑细

胞处于缺氧-葡萄糖剥夺/再恢复 (oxygen-glucose deprivation/recovery, OGD/R) 状态, 这可能对脑细胞造成不可逆的损伤^[2-4]。Nrf2-ARE 通路是重要的内源性抗氧化应激通路之一。核因子红血球相关因子 2 (Nuclear factor erythroid-related factor 2, Nrf2) 能够抑制氧化应激反应。在非应激条件下, Nrf2 存在于细胞质中, 与胞质伴侣蛋白 (kelch-like ECH-associated protein 1 Keap1) 的结合后被转移到泛素-蛋白酶体系统进行降解^[5]。然而, 被激活后, Nrf2 转位到细胞核, 与 ARE 启动子部位结合, 启动 Nrf2 下游靶基因, 增加下游细胞保护蛋白的表达, 如血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 和奎宁氧化还原酶 1 (quinine oxidoreductase 1, NQO-1) 增强细胞对氧化应激的对抗作用^[6]。研究表明, Nrf2/ARE 通路激活可抑制活性氧的聚集, 并减轻 OGD/R 所致的神经细胞损伤^[7]。查尔酮化合物被认为是具有潜在药理活性的黄酮类化合物, 异甘草素作为一种查尔酮化合物存在于串果藤、甘草、和降香中。研究发现异甘草素能通过激活 SIRT1 降低实验性糖尿病神经病变大鼠的氧化损伤^[8], 并且可降低 NF- κ B 活性发挥对脓毒症小鼠脑损伤的保护作用^[9]。另有研究表明, 异甘草素可通过抑制氧化应激降低缺血再灌注所致的损伤^[10]。同时, 异甘草素可通过抑制氧化应激和调控 Nrf2/HO-1 通路减轻小鼠急性胰腺炎的症状^[11]。然而, 很少有研究探讨异甘草素在 CIR 中的抗氧化应激作用。并且, 目前尚不清楚异甘草素是否通过调节 Nrf2/ARE 信号通路在 CIR 下发挥保护神经功能的作用。本研究旨在探讨异甘草素对 CIR 诱导的氧化应激损伤的保护作用及这些保护作用的潜在机制。

1 材料和方法

1.1 试剂与仪器

异甘草素购自成都瑞芬思生物科技有限公司 (纯度 >98%, 批号: 171106); 人骨髓神经母细胞瘤细胞株 (human neuroblastoma cell, SH-SY5Y 细胞) 购自中国科学院上海细胞生物研究所; MTT 购自德国 Sigma 公司; GSH、SOD、MDA 活性检测试剂盒购自南京建成生物技术研究所; 乳酸脱氢酶细胞毒性检测试剂盒, Caspase-3 活性检测试剂盒, Caspase-9 活性检测试剂盒, 活性氧检测试剂盒均购自碧云天生物技术研究所; Trizol (总 RNA 抽提试剂) 购自美国赛默飞世尔科技公司; PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser 反转录试剂盒和 TB Green™ Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus) 荧光定量试剂

盒购自宝生物工程 (大连) 有限公司; HO-1 抗体购于 abcam 公司; LightCycler 96 Real-Time PCR System (瑞士罗氏公司); 酶标仪 (Thermo Multiskan Mk3, 美国赛默飞世尔科技公司)。

1.2 Nrf2-siRNA 转染 SH-SY5Y 细胞

通过检测 5 ~ 100 nmol/L 的转染效率, 筛选出细胞毒性最小的转染效果。沉默 Nrf2 的基因序列 Nrf2-siRNA (Si Nrf2-sense RNA: GGAUUAUUAUGACUGUUA AAU; Si Nrf2-antisense RNA: UUAACAGUCAUAAUAAUCCUU)。细胞提前一天铺板, 转染时细胞密度为 30-50%, 将 Nrf2-siRNA 溶于 Opti-mem 无血清培养基中, 混匀, 放置 5 min, 同时将 lipo2000 溶于 Opti-mem 无血清培养基中, 二者混合, 放置 20 min, 将上述混合液加入培养孔, 混匀, 在 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养 4 h 后, 去除上清, 加入含 10% 胎牛血清的完全培养基培养 48 h 后, 通过 PCR 检测合格后, 备用。同样方法转染阴性对照 NC Nrf2-siRNA。

1.3 OGD/R 模型及细胞分组

OGD: 用 Earle's 平衡盐溶液代替含葡萄糖的完全培养基, 将细胞置于低氧条件下 (含 5% CO₂、0.5% O₂ 和 94.5% N₂) 培养 2 h。R: OGD 处理 2 h 后, 换为含葡萄糖的完全培养基, 于 37 °C、5% CO₂ 饱和湿度培养箱中培养 48 h。

细胞分为: 正常组、模型组、异甘草素组、Nrf2-siRNA 组、NC Nrf2-siRNA 组。

正常组: SH-SY5Y 细胞用含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养基正常培养。

模型组: 正常培养 SH-SY5Y 细胞进行 OGD/R, 继续培养 48 h。异甘草素组在 OGD 前 2 h 给予终浓度 20 μ mol/L 的异甘草素, OGD/R 后 24 h 换液, 同样换成含终浓度 20 μ mol/L 的异甘草素的完全培养基继续作用 24 h。

siRNA-Nrf2 组: 使用经 siRNA-Nrf2 转染后的 SH-SY5Y 细胞, 其它处理同异甘草素组。

NC Nrf2-siRNA 组: 使用转染阴性对照 NC Nrf2-siRNA 后的 SH-SY5Y 细胞, 其它处理同异甘草素组。

1.4 细胞活力及乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 漏出率及 caspase-3, 9 活性检测

细胞接种于 96 孔培养板, 每孔 0.1 mL 培养基, 进行 OGD/R 等处理后, 每孔加入 MTT (5 g/L) 20 μ L, 37 °C 孵育 4 h。吸去孔内培养液, 每孔加入 DMSO 150 μ L, 摇床低速震荡 10 min, 使结晶充分溶解, 然后应用酶标仪在 490 nm 波段检测吸光度值 (OD)。

LDH 的检测应用乳酸脱氢酶细胞毒性检测试剂盒,严格按说明书操作。各组细胞经 OGD/R 等处理后,将细胞培养板用多孔板离心机 400g,离心 5min。分别取各孔的上清液 120 μ L,加入到一新的 96 孔板相应孔中,随后各孔分别加入 60 μ L LDH 检测工作液。混匀,室温,用铝箔包裹后置于水平摇床避光孵育 30min。然后在 490nm 处测定吸光度。

Caspase-3,9 活性检测分别应用 Caspase-3,9 活性检测试剂盒。各组细胞经 OGD/R 等处理后,裂解液裂解细胞,4 $^{\circ}$ C 16,000 g 离心 12 min。取上清,使用 Bradford 法测定蛋白浓度,调整蛋白浓度为 1.5 mg/mL。取待测样品 50 μ L,加入检测缓冲液 40 μ L,适当混匀,随后 Caspase-3 检测加入 Caspase-3 显色底物 Ac-DEVD-pNA (2mmol/L) 10 μ L, Caspase-9 检测加入 Caspase-9 显色底物 Ac-LEHD-pNA (2mmol/L) 10 μ L,再次混匀。37 $^{\circ}$ C 孵育 100 min 后,测定 405 nm 处吸光度。LDH 水平和 Caspase-3,9 活性结果均是以对照组作为参照,将对照组的的结果定为 100,实验组结果 = (实验组实际数据/对照组实际数据) \times 100。

1.5 细胞内活性氧检测

用 2',7'-二氯荧光素二乙酸钠(DCFH-DA) 荧光探针测定 ROS 含量。使用活性氧检测试剂盒,严格按说明书要求操作。按照 1:1000 用无血清培养液稀释 DCFH-DA,使终浓度为 10 μ mol/L。细胞收集后悬浮于稀释好的 DCFH-DA 中,细胞浓度为 1×10^7 /ml,37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱内孵育 20 分钟。每隔 3-5 分钟颠倒混匀一下,使探针和细胞充分接触。用无血清细胞培养液洗涤细胞 3 次,以充分去除未进入细胞内的 DCFH-DA。DCFH-DA 本身没有荧光,可以自由穿过细胞膜,进入细胞内后,可以被细胞内的酯酶水解生成 DCFH。而 DCFH 不能通透细胞膜,细胞内的活性氧可以氧化无荧光的 DCFH 生成有荧光的 DCF。荧光分光光度计检测 DCF 的荧光就反映细胞内活性氧的水平。ROS 活性结果同样以对照组作为参照,将对照组的的结果定为 100,实验组结果 = (实验组实际数据/对照组实际数据) \times 100。

1.6 细胞内 MDA、SOD、GSH 活性检测

6 孔板培养 SH-SY5Y 细胞,细胞进行 OGD/R 等处理后,收集细胞,用 4 $^{\circ}$ C PBS 洗涤 2 遍。沉淀细胞用细胞裂解液裂解,4 $^{\circ}$ C 离心取上清作为待测样品,然后严格按试剂盒说明操作,加相应试剂反应显色,最后用 722 型分光光度计在相应波长处测定吸光度值。

1.7 RT-PCR 检测 Bcl-2、Bax、NQO1、HO-1 mRNA 的表达

采用 Trizol 法提取细胞内总 RNA,使用 Prime-ScriptTM RT reagent Kit with gDNA Eraser 反转录试剂盒将总 RNA 逆转录成 cDNA。然后以转录后的 cDNA 为模板,管家基因 β -actin 为内参,使用 GreenTM Premix Ex TaqTM II (Tli RNaseH Plus) 荧光定量试剂盒进行荧光定量 PCR 扩增。反应体系:TB GreenPremix Ex TaqII (Tli RNaseH Plus) (2 \times) 10 μ L, PCR Forward Primer (10 μ M) 0.8 μ L, PCR Reverse Primer (10 μ M) 0.8 μ L, cDNA 2 μ L, 无菌去离子水 6.4 μ L, 总体积 20 μ L。引物序列: NQO1 forward: TGAGTCTCTGGACCCCTCTAC, Reverse: CTGCCTGGACAAAGACCGAG; HO-1 forward: GGAAGTGGAGGATGCTGAAGG, Reverse: AAGGAGGAAGGAGCCTATGG; Bcl-2 Forward: GTCTTCGCTGCGGAGATCAT, Reverse: CATTCCGATATACGCTGGGAC; Bax Forward: CATATAACCCCGTCAACGCAG, Reverse: GCAGCCGCCACAAACATAC; β -actin forward: CCTGGCACCCAGCACAAT, Reverse: GC-CGATCCACACGGAGTACT。反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s;变性 95 $^{\circ}$ C 5 s,退火延伸 60 $^{\circ}$ C 20 s,重复 40 个循环。实验重复 3 次。各基因相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。

1.8 western blot 检测 HO-1 蛋白表达

Western 及 IP 细胞裂解液冰上裂解细胞,4 $^{\circ}$ C, 12 000 r/min 离心 5 min,取上清。使用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。在收集的蛋白样品中加入 5 \times SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液,沸水浴加热 5 分钟,充分变性蛋白,冷却到室温后,把蛋白样品直接上样到 SDS-PAGE 胶加样孔内,100V,90min 电泳。使用 PVDF 膜,转膜,随后 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h。加入 HO-1 抗体 (1:1000),4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,洗膜三次后加入二抗室温摇床孵育 1 h。特超敏 ECL 化学发光试剂盒显影,以 HO-1 与 β -Actin 条带灰度的比值表示 HO-1 的相对表达。

1.9 统计学处理 统计分析采用 SPSS 19.0 软件,实验结果以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 异甘草素对细胞活力的影响

由表 1 可见,与正常组相比,氧葡萄糖剥夺/再恢复模型组细胞活力明显下降 ($P < 0.01$),异甘草素组能显著升高氧葡萄糖剥夺/再恢复细胞的活力。而 Nrf2 基因敲除显著抑制了异甘草素在 OGD/R 处理 SH-SY5Y 细胞中的提高细胞活力作用,与 NC Nrf2-siRNA 组相比。各组细胞镜下照片见图 2。

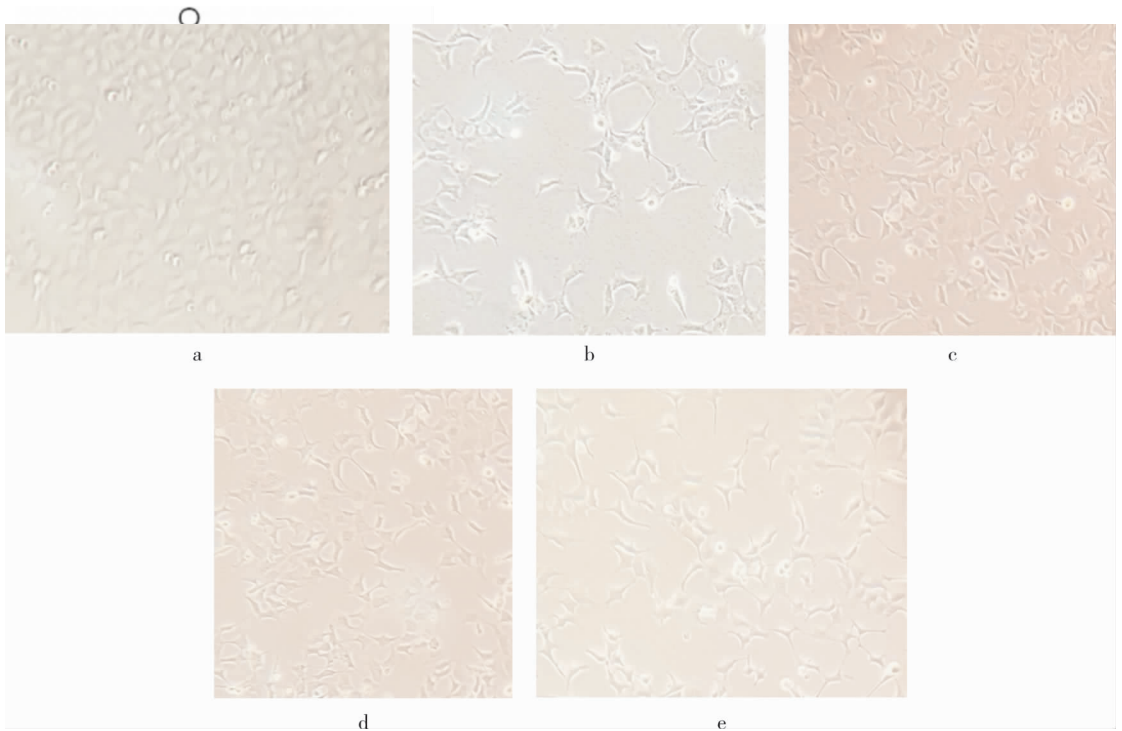


图 2 各组细胞显微镜镜下照片 (100 ×)

注: a 正常组, b 模型组, c 异甘草素组, d NC Nrf2-siRNA 组, e Nrf2-siRNA 组

2.2 异甘草素对培养液中 LDH 水平及 Caspase-3,9 活性的影响

与正常组相比,模型组 LDH 水平和 Caspase-3,9 活性较正常组显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,异甘草素组 LDH 水平明显降低 ($P < 0.05$),

Caspase-3,9 活性也明显降低。而 Nrf2 基因敲除显著抑制了异甘草素在 OGD/R 处理 SH-SY5Y 细胞中降低 LDH 水平, Caspase-3,9 活性的作用,与 NC Nrf2-siRNA 组相比。结果见表 1。

表 1 异甘草素对细胞活力、LDH 水平、Caspase-3,9 活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	OD	LDH/(% 正常组)	Caspase-3/(% 正常组)	Caspase-9/(% 正常组)
正常组	0.63 ± 0.07	100	100	100
模型组	0.35 ± 0.03 ^{##}	241.37 ± 36.54 ^{##}	265.25 ± 32.87 ^{##}	223.67 ± 25.08 ^{##}
异甘草素组	0.56 ± 0.06 ^{**}	145.32 ± 23.56 ^{**}	152.48 ± 19.54 ^{**}	139.27 ± 18.73 ^{**}
NC Nrf2-siRNA 组	0.53 ± 0.05	158.93 ± 28.23	165.07 ± 26.08	148.97 ± 22.27
Nrf2-siRNA 组	0.40 ± 0.04 ^{△△}	221.84 ± 32.82 ^{△△}	236.41 ± 21.96 ^{△△}	198.60 ± 19.16 ^{△△}

注:与正常组比较, ^{##} $P < 0.01$;与模型组比较, ^{**} $P < 0.01$;与 NC Nrf2-siRNA 组比较, ^{△△} $P < 0.01$

2.3 异甘草素对细胞内 ROS 的影响

与正常组相比,模型组细胞内 ROS 活性显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,异甘草素组能明显减少 ROS 表达 ($P < 0.01$)。而 Nrf2 基因敲除显著抑制了异甘草素在 OGD/R 处理 SH-SY5Y 细胞中降低 ROS 活性的作用,与 NC Nrf2-siRNA 组相比。结果见表 2。

与正常组相比,模型组细胞内 MDA 活性显著升高 ($P < 0.01$),而 SOD、GSH 活性明显下降 ($P < 0.01$)。与模型组比较,异甘草素组能明显增加 SOD、GSH 活性 ($P < 0.01$),降低 MDA 活性。而 Nrf2 基因敲除显著抑制了异甘草素在 OGD/R 处理 SH-SY5Y 细胞中增加 SOD、GSH 活性,降低 MDA 活性的作用,与 NC Nrf2-siRNA 组相比。结果见表 2。

2.4 异甘草素对细胞内 MDA、SOD、GSH 的影响

表 2 异甘草素对细胞内 ROS 活性及 GSH、SOD、MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	ROS(% 正常组)	MDA (nmol/mg prot)	GSH (mg/g prot)	SOD (U/mg prot)
正常组	100	0.327 ± 0.052	3.382 ± 0.314	22.072 ± 3.835
模型组	231.37 ± 31.32 ^{##}	0.653 ± 0.016 ^{##}	1.758 ± 0.187 ^{##}	9.676 ± 0.208 ^{##}
异甘草素组	143.83 ± 19.53 ^{**}	0.396 ± 0.024 ^{**}	2.786 ± 0.354 ^{**}	18.174 ± 0.243 ^{**}
NC Nrf2-siRNA 组	158.55 ± 23.32	0.413 ± 0.026	2.627 ± 0.408	16.83 ± 0.227
Nrf2-siRNA 组	207.42 ± 26.83 ^{△△}	0.612 ± 0.032 ^{△△}	2.043 ± 0.296 [△]	11.603 ± 0.116 ^{△△}

注:与正常组比较, ^{##} $P < 0.01$;与模型组比较, ^{**} $P < 0.01$;与 NC Nrf2-siRNA 组比较, [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$

2.5 异甘草素对 Bcl-2、Bax、NQO1、HO-1 mRNA 的表达

与正常组相比,模型组 Bax mRNA 表达显著升高($P < 0.01$),而 Bcl-2、NQO1、HO-1 mRNA 表达明显下降($P < 0.01$)。与模型组比较,异甘草素组能明

显增加 Bcl-2、NQO1、HO-1 mRNA 表达($P < 0.01$),降低 Bax mRNA 表达。而 Nrf2 基因敲除显著抑制了异甘草素在 OGD/R 处理 SH-SY5Y 细胞中增加 Bcl-2、NQO1、HO-1 mRNA 表达,降低 Bax mRNA 表达的作用,与 NC Nrf2-siRNA 组相比。结果见表 3。

表 3 异甘草素对 Bcl-2、Bax、NQO1、HO-1 mRNA 的表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	Bcl-2 mRNA	Bax mRNA	NQO1 mRNA	HO-1 mRNA
正常组	1	1	1	1
模型组	0.51 ± 0.04 ^{##}	1.81 ± 0.26 ^{##}	0.45 ± 0.05 ^{##}	0.56 ± 0.07 ^{##}
异甘草素组	0.81 ± 0.06 ^{**}	1.26 ± 0.14 ^{**}	0.76 ± 0.06 ^{**}	0.81 ± 0.11 ^{**}
NC Nrf2-siRNA 组	0.73 ± 0.05	1.38 ± 0.16	0.72 ± 0.07	0.77 ± 0.08
Nrf2-siRNA 组	0.62 ± 0.04 [△]	1.68 ± 0.22 ^{△△}	0.51 ± 0.08 ^{△△}	0.61 ± 0.07 [△]

注:与正常组比较,^{##} $P < 0.01$;与模型组比较,^{**} $P < 0.01$;与 NC Nrf2-siRNA 组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

2.6 异甘草素对 HO-1 蛋白表达的影响

与正常组相比,模型组 HO-1 蛋白表达明显下降($P < 0.01$)。与模型组比较,异甘草素组能明显增加 HO-1 蛋白表达($P < 0.01$)。而 Nrf2 基因敲除显著抑制了异甘草素在 OGD/R 处理 SH-SY5Y 细胞中增加 HO-1 蛋白表达的作用,与 NC Nrf2-siRNA 组相比。结果见图 3。

供应(再灌注)仍然是缺血的标准治疗。然而,再灌注本身也会引起继发性脑损伤^[16]。由 ROS 生成引起的氧化应激在脑缺血再灌注损伤的发病机制中起着关键作用^[17]。Nrf2-ARE 通路是重要的内源性抗氧化应激通路之一。Nrf2 及其靶基因的激活可保护大脑免受缺血再灌注损伤^[18]。HO-1、NQO1 是 Nrf2 下游的一种高度可诱导的抗氧化还原酶,主要受 Nrf2-ARE 通路调节。Nrf2 通过激活包括 HO-1、NQO1 在内的下游抗氧化蛋白来调节氧化应激的主要转录因子^[19]。Nrf2 作为氧化还原敏感转录因子,在氧化应激刺激下会启动 II 相解毒酶(SOD、MDA、CAT、GSH-PX 等)和抗氧化酶的基因(HO-1、NQO1 等)的表达,进而保护组织免受氧化应激损伤^[20-21]。在本研究中,我们发现异甘草素能显著减轻氧化应激,而 Nrf2 基因敲除显著降低了异甘草素在 OGD/R 处理神经元中的有益作用,表明异甘草素可能诱导 Nrf2/ARE 活化,从而减轻 OGD/R 所致的氧化应激反应。

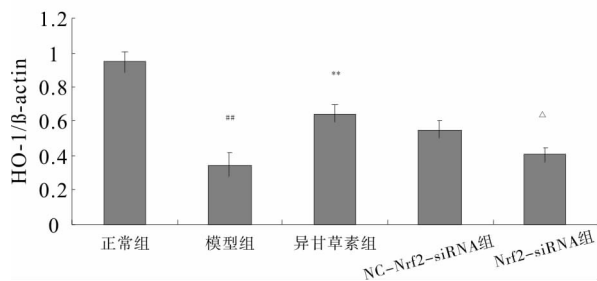
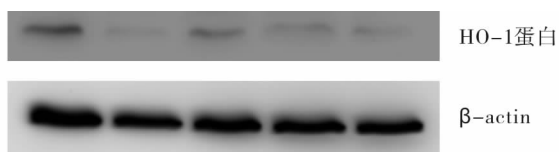


图 3 异甘草素对 HO-1 蛋白表达的影响

注:条带图中对应组别从左到右依次为:正常组、模型组、异甘草素组、NC Nrf2-siRNA 组、Nrf2-siRNA 组。与正常组比较,^{##} $P < 0.01$;与模型组比较,^{**} $P < 0.01$;与 NC Nrf2-siRNA 组比较,[△] $P < 0.05$

3 讨论

SH-SY5Y 细胞系(人骨髓神经母细胞瘤细胞株),来源于人神经母细胞瘤,细胞分化程度低,其形态(呈锥体状并且有明显的轴突)、生理生化特性与正常神经细胞类似,并且活性好,成活率高,培养体系稳定,所以常用于神经系统疾病发病机制和相关治疗药物作用效果及机制方面的研究^[12-13]。

中风是造成成年人死亡和后天残疾的主要原因^[14]。在所有卒中病例中,缺血性中风占 60-70%^[15]。一般来说,大脑比其他任何器官都更容易发生缺血。脑缺血阻断氧气输送和营养,恢复血液

另外现在普遍认为,细胞凋亡是导致脑缺血再灌注损伤神经元死亡的主要原因^[20]。因此,抑制细胞凋亡可能是一种有效的治疗脑缺血再灌注损伤的方法。凋亡是由多种凋亡相关蛋白调控的,包括 Bcl-2 蛋白家族和 caspase 级联^[22]。Bcl-2 家族蛋白在调节细胞凋亡中起关键作用,并且与许多疾病的发展有关^[23]。Bcl-2 家族蛋白是众所周知的调节线粒体外膜通透性的调节因子,它与线粒体凋亡信号通路的激活有关^[24]。触发线粒体外膜通透性的阈值是由 Bcl-2 家族三个亚组之间的相互作用控制的:促凋亡蛋白(BAK 和 Bax),抗凋亡蛋白(如 Bcl-2)和促凋亡的 BH3 蛋白^[25]。线粒体通透性增高会释放细胞色素 c, caspase-9 可以和细胞色素 c 以及 Apaf1 形成复合物,同时被激活。激活的 caspase 9 可以激活细胞凋亡的最关键酶 caspase-3,从而促进

后续的细胞凋亡信号。在本研究中,我们发现模型组 Bax 表达增加, Bcl-2 表达减少,同时 caspase-3,9 的活性增高,提示 OGD 诱导神经细胞凋亡由线粒体凋亡信号传导。而异甘草素可抑制该信号通路的激活。研究显示异甘草素显著增加了 Bcl-2 mRNA 表达并降低 Bax mRNA 的表达,进而阻止 caspase-3,9 的激活,这些均表明异甘草素在缺血再灌注损伤中,具有潜在的抗凋亡作用。而 Nrf2 基因敲除可抑制这种作用,提示异甘草素的抗凋亡作用是通过与氧化应激反应相关的途径介导的。异甘草素抗氧化应激,保持线粒体膜电位,阻止凋亡信号通路的激活。

综上所述,研究结果表明,OGD/R 诱导神经细胞的氧化应激和凋亡。异甘草素通过激活 Nrf2/ARE 信号通路降低神经细胞的氧化应激和凋亡。本研究揭示 OGD/R 后异甘草素神经细胞保护作用的新机制,提示异甘草素可能是缺血性脑中风的潜在治疗药物。

参考文献:

- [1] Kahles T, Brandes RP. NADPH oxidases as therapeutic targets in ischemic stroke[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(14): 2345-63.
- [2] Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2001, 88(5): 529-35.
- [3] Fong MY, Jin S, Rane M, et al. Withaferin A synergizes the therapeutic effect of doxorubicin through ROS-mediated autophagy in ovarian cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e42265.
- [4] Xu B, Chen S, Luo Y, et al. Calcium signaling is involved in cadmium-induced neuronal apoptosis via induction of reactive oxygen species and activation of MAPK/mTOR network[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19052.
- [5] Kobayashi M, Yamamoto M. Molecular mechanisms activating the Nrf2-Keap1 pathway of antioxidant gene regulation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(3-4): 385-394.
- [6] Zhang M, An C, Gao Y, et al. Emerging roles of Nrf2 and phase II antioxidant enzymes in neuroprotection[J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 100(1): 30-47.
- [7] Yerra VG, Kalvala AK, Kumar A. Isoliquiritigenin reduces oxidative damage and alleviates mitochondrial impairment by SIRT1 activation in experimental diabetic neuropathy[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 47(9): 41-52.
- [8] Zou P, Ji HM, Zhao JW, et al. Protective effect of isoliquiritigenin against cerebral injury in septic mice via attenuation of NF- κ B[J]. *Inflammopharmacology*, 2018 Jun 26. doi: 10.1007/s10787-018-0503-z. [Epub ahead of print]
- [9] Zeng J, Chen Y, Ding R, et al. Isoliquiritigenin alleviates early brain injury after experimental intracerebral hemorrhage via suppressing ROS and/or NF- κ B-mediated NLRP3 inflammasome activation by promoting Nrf2 antioxidant pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 119.
- [10] Liu X, Zhu Q, Zhang M, et al. Isoliquiritigenin ameliorates acute pancreatitis in mice via inhibition of oxidative stress and modulation of the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7161592.
- [11] Hu L, Chen W, Tian F, et al. Neuroprotective role of fucoxanthin against cerebral ischemic/reperfusion injury through activation of Nrf2/HO-1 signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106(10): 1484-1489.
- [12] Xiao B, Chai Y, Lv S, et al. Endothelial cell-derived exosomes protect SH-SY5Y nerve cells against ischemia/reperfusion injury[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4): 1201-1209.
- [13] Sang Q, Liu X, Wang L, et al. Curcumin Protects an SH-SY5Y Cell Model of Parkinson's Disease Against Toxic Injury by Regulating HSP90[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(2): 681-691.
- [14] Calderon VJ, Kasturiarachi BM, Lin E, et al. Review of the Mobile Stroke Unit Experience Worldwide[J]. *Interv Neurol*, 2018, 7(6): 347-358.
- [15] Levine SR. Pathophysiology and therapeutic targets for ischemic stroke[J]. *Clin Cardiol*, 2004, 27(5 Suppl 2): III2-24.
- [16] Molina CA. Reperfusion therapies for acute ischemic stroke: current pharmacological and mechanical approaches[J]. *Stroke*, 2011, 42(1 Suppl): S 16-9.
- [17] Chen SD, Yang DI, Lin TK, et al. Roles of oxidative stress, apoptosis, PGC-1 α and mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(10): 7199-215.
- [18] Zhang R, Xu M, Wang Y, et al. Nrf2-a promising therapeutic target for defending against oxidative stress in stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 6006-6017.
- [19] Lu MC, Ji JA, Jiang ZY, et al. The Keap1-Nrf2-ARE pathway as a potential preventive and therapeutic target: an update[J]. *Med Res Rev*, 2016, 36(5): 924-63.
- [20] Xu C, Li CY, Kong AN. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics[J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(3): 249-68.
- [21] Youn HS, Lee JY, Saitoh SI, et al. Suppression of MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways of toll-like receptor by (-)-epigallocatechin-3-gallate, a polyphenol component of green tea[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(7): 850-9.
- [22] Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2009, 40(5): e331-9.
- [23] Kang MH, Reynolds CP. Bcl-2 inhibitors; targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(4): 1126-32.
- [24] Adams JM, Cory S. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 27-36.
- [25] Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(1): 49-63.

基于网络药理学的连花清瘟方治疗疟疾的有效成分和作用机制初探

魏婧, 秦晶晶, 钱慧琴, 马矜烁

(新乡医学院三全学院药学院, 河南 新乡 453000)

摘要: **目的** 基于网络药理学探讨连花清瘟方(LHQW)治疗疟疾的分子靶点及可能作用机制。**方法** 从中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)获取LHQW活性化合物及其靶点,使用Cytoscape3.7.1软件构建化合物-靶点网络图。通过基因组注释(GeneCards)数据库获取疟疾疾病靶点,利用蛋白质相互作用(String)数据库构建靶点之间的蛋白互作(PPI)网络,筛选LHQW治疗疟疾的潜在靶点和关键靶点。利用DAVID数据库进行基因本体(GO)富集分析与信号通路(Pathway)富集分析,并使用R软件构建GO富集与Pathway富集气泡图进行可视化处理。**结果** 根据口服生物利用度(OB)和药物相似性(DL)筛选得到LHQW活性化合物186个,对应有效靶点166个。从GeneCards数据库获得疟疾相关疾病靶点5063个,与化合物靶点进行交集,获得92个共同靶点。将92个共同靶点以及对应的162个化合物,导入Cytoscape3.7.1软件构建化合物-靶点网络。从PPI网络获得产生靶点互作作用的90个潜在靶点,利用MCC值预测出26个关键靶点。通过GO富集分析和Pathway富集分析得到77个GO条目,91个Pathway条目。**结论** LHQW治疗疟疾具有多药协同、多成分、多靶点、多通路的特性,在治疗青蒿素耐药恶性疟原虫、联合用药降低氯喹肝毒性、并发贫血等方面具有重要作用。

关键词: 连花清瘟方;疟疾;网络药理学;有效成分;作用机制

中图分类号: R285.5

Preliminary study on the effective components and mechanism of Lianhua Qingwen in the treatment of malaria

WEI Jing, QIN Jing-jing, QIAN Hui-qin, MA Jin-shuo

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

Abstract: **Objective** To explore the molecular target and possible mechanism of Lianhua Qingwen (LHQW) in treating malaria based on network pharmacology. **Methods** The active compounds and their targets of LHQW were extracted from TCM-SP database, and the compounds-targets network was constructed by Cytoscape3.7.1 software. The disease targets of malaria were acquired by GeneCards database, and the PPI network was constructed by STRING database to screen the potential and key targets of LHQW for malaria. GO enrichment analysis and pathway enrichment analysis were performed using DAVID database, and their bubbles were visualized using R software. **Results** According to oral bioavailability (OB) and drug similarity (DL), 186 active compounds of LHQW were obtained, corresponding to 166 effective targets. 5,063 Malaria-related disease targets were obtained from GeneCards database, and 92 common targets were obtained by crossing with the compound targets. A compounds-targets network was constructed by introducing 92 common targets and 162 corresponding compounds into Cytoscape 3.7.1 software. 90 potential targets for target interaction were obtained from PPI network, and the first 26 key targets were predicted using MCC values. By GO enrichment analysis and pathway enrichment analysis, 77 GO items and 91 signal pathway items were obtained. **Conclusion** LHQW is characterized by multi-drug synergy, multi-component, multi-target and multi-channel in the treatment of malaria. It plays an important role in the treatment of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum and in the combination of drugs to reduce chloroquine liver toxicity and complicated anemia.

Key words: Lianhua Qingwen(LHQW); malaria; network pharmacology; effective components; mechanism

疟疾是经蚊虫叮咬或输入带疟原虫者的血液,而感染疟原虫所引起的虫媒传染病,以发冷、发热、多汗为临床症状。研究发现,疟疾不仅会并发贫血^[1-2]、黄疸^[3]、脾肿大,影响肝肾功能^[4-5],严重者

还危及生命;同时随着疟原虫耐药性的产生,为疟疾的药物治疗提供了一定难度,因此发现新型抗疟药物势在必行。

连花清瘟方(LHQW)由连翘、金银花、麻黄、苦

杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷脑、甘草十三味中药构成,具有清瘟解毒,宣肺泄热的功效,作为治疗瘟疫的常用方剂^[6]能迅速缓解疟疾症状,疗效显著,复发率降低,且配伍安全^[7]。冯晓英等^[8]用连花清瘟胶囊联合注射用青蒿琥酯治疗疟疾,能显著提升其治疗有效率,为LHQW治疗疟疾提供可能性。

本文旨在通过中药网络药理学对LHQW治疗疟疾的活性成分及作用机制进行研究,充分发挥网络药理学在中药分析方面的优势^[9],包括化合物筛选、靶点预测、通路分析等,以期获得LHQW治疗疟疾的可行性及活性成分和作用机制,为中药治疗疟疾提供新的思路和数据基础。

1 方法

1.1 活性化合物和靶点筛选

本研究采用TCMSP(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)检索LHQW十三味中药的化合物及靶点。根据化合物药动学参数中口服生物利用度(OB)和药物相似性(DL),设定阈值 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$,筛选出LHQW活性化合物,同时获得活性化合物对应的靶点。并通过Uniprot数据库(<http://www.uniprot.org/>)检索获得靶点对应的人类相关基因。

1.2 LHQW与疟疾共同靶点获取

以“Malaria”为关键词检索GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>),收集与疟疾相关的疾病靶点。为明确LHQW化合物靶点、疟疾疾病靶点之间的关系,通过BioVenn软件(<http://www.bio-venn.nl/index.php>)绘制Venn图,将所得疾病靶点与“1.1”所得LHQW化合物靶点进行交集,获得LHQW与疟疾的共同靶点。

1.3 化合物-靶点网络构建

将“1.2”所获共同靶点以及靶点对应的化合物,导入Cytoscape3.7.1软件(<http://cytoscape.org/>)中构建化合物-靶点网络。依据网络拓扑学性质可知,化合物或靶点的中心度值(Degree)越大,在整个网络中可能起到越关键的作用,因此本研究对构建好的网络进行拓扑分析以得到各个节点的“degree”值。

1.4 PPI网络构建及潜在靶点筛选

将“1.2”交集所得的共同靶点上传至STRING数据库(<http://stringdb.org>),物种选择为“Homo-

sapiens”,参数保持默认设置,获取PPI网络,得到LHQW治疗疟疾的潜在靶点。将PPI数据导入Cytoscape3.7.1软件中,利用其CytoHubba插件的MCC算法筛选LHQW的Hub节点,即LHQW治疗疟疾的关键靶点。

1.5 GO富集分析

将“1.4”所获LHQW治疗疟疾的潜在靶点导入DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>),进行GO富集分析。选择“BP”(Biological Process,生物学过程)、“CC”(Cellular Component,细胞组成)、“MF”(Molecular Function,分子功能),运行“Functional Annotation Clustering”,得到GO富集结果。设定阈值 $P < 0.05$,按照P值从小到大排列,分别筛选靶点在BP、CC、MF的前20条GO条目。进而采用R软件“ggplot2”插件绘制GO富集气泡图进行可视化处理。

1.6 Pathway富集分析

将“1.4”所获LHQW治疗疟疾的潜在靶点导入DAVID数据库,进行Pathway富集分析。选择靶点富集显著的“KEGG”(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,京都基因与基因组百科全书),运行“Functional Annotation Clustering”,得到Pathway富集结果。设定阈值 $P < 0.05$,按照P值从小到大排列,筛选前20条Pathway条目。进而采用R软件“ggplot2”插件绘制Pathway富集气泡图进行可视化处理。

2 结果

2.1 活性化合物和靶点筛选

利用TCMSP数据库对LHQW中13味中药进行信息检索,得到连翘、金银花、麻黄、苦杏仁、板蓝根、贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、景天三七、甘草等11种中药对应化合物和靶点,未见石膏、薄荷脑对应化合物和靶点。进一步根据 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 进行筛选,得到LHQW化合物262个,对应化合物靶点3557个。由于同一化合物为多个中药所共有或化合物无对应靶点,经去重、去无靶点化合物后,最终得到活性化合物186个。由于多数活性化合物作用于同一个靶点,且存在Uniprot数据库中无对应人类基因的靶点,经去重、去无人类基因对应靶点后,最终得到化合物靶点166个。部分活性化合物信息见表1。

表1 LHQW 部分活性化合物

化合物编号	化合物名称	口服生物利用度	类药性	中药来源
MOL000098	Quercetin	46.43	0.28	连翘、甘草、广藿香、金银花、麻黄、鱼腥草
MOL000006	Luteolin	36.16	0.25	连翘、金银花、麻黄
MOL000422	Kaempferol	41.88	0.24	连翘、甘草、贯众、金银花、麻黄、鱼腥草
MOL005916	Irisolidone	37.78	0.30	广藿香
MOL004328	Naringenin	59.29	0.21	麻黄、甘草
MOL012922	(-)-stepholidine	87.35	0.54	苦杏仁
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	金银花、板蓝根、苦杏仁、麻黄
MOL000173	Wogonin	30.68	0.23	连翘
MOL003095	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	51.96	0.41	金银花
MOL000358	Beta-sitosterol	36.91	0.75	连翘、板蓝根、大黄、金银花、景天三七、麻黄
MOL010921	Estrone	53.56	0.32	苦杏仁
MOL001769	Beta-sitosterol dodecantate	34.57	0.57	板蓝根
MOL004841	Licochalcone B	76.76	0.19	苦杏仁、甘草
MOL004908	Glabridin	53.25	0.47	苦杏仁、甘草
MOL001779	Sinoacutine	49.11	0.46	板蓝根
MOL003283	(2R,3R,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methoxy-2,3-dimethylol-tetralin-6-ol	66.51	0.39	连翘
MOL007207	Machiline	79.64	0.24	苦杏仁
MOL001689	Acacetin	34.97	0.24	板蓝根
MOL001782	(2Z)-2-(2-oxoindolin-3-ylidene)indolin-3-one	48.40	0.26	板蓝根
MOL001793	(E)-2-[(3-indole)cyanomethylene]-3-indolinone	54.59	0.32	板蓝根
MOL001803	Sinensetin	50.56	0.45	板蓝根
MOL000791	Bicuculline	69.67	0.88	连翘
MOL002773	Beta-carotene	37.18	0.58	金银花
MOL003044	Chryseriol	35.85	0.27	金银花
MOL005918	Phenanthrone	38.70	0.33	广藿香
MOL001735	Dinatin	30.97	0.27	板蓝根
MOL001767	Hydroxyindirubin	63.37	0.30	板蓝根
MOL002610	1,2-Propanediol,2-(2,3-dihydro-4-methoxyfuro[2,3-b]quinolin-2-yl)	58.39	0.22	贯众
MOL000471	Aloe-emodin	83.38	0.24	大黄

2.2 LHQW 与疟疾共同靶点获取

以“Malaria”为关键词检索 GeneCards 数据库,收集到与疟疾相关的疾病靶点 5063 个。将所得疾病靶点与“2.1”所得 166 个化合物靶点进行交集,通过 BioVenn 软件绘制 Venn 图,获得 92 个共同靶点。详细靶点信息见表 2。

表2 LHQW 和疟疾共同靶点

序号	靶点	序号	靶点	序号	靶点	序号	靶点
1	NOS2	24	KCNMA1	47	VEGFA	70	SOD1
2	PTGS1	25	ADRA1A	48	CASP7	71	ACACA
3	PTGS2	26	GABRA3	49	HMOX1	72	PYGM
4	RXRA	27	CHRNA2	50	TOP1	73	DPEP1
5	DPP4	28	OPRM1	51	CDK4	74	LTA4H
6	MAPK14	29	CHRNA7	52	MMP2	75	CTRB1
7	GSK3B	30	F2	53	EGFR	76	ADRB1
8	HSP90AB1	31	ACHE	54	GRIN2D	77	CAT
9	CDK2	32	SLC6A2	55	CTSD	78	SOAT1
10	CHEK1	33	XDH	56	SULT1E1	79	FASN
11	PRKACA	34	CYP1A2	57	EGF	80	ABAT
12	ADRB2	35	AHR	58	CCL2	81	HMGCR
13	TP53	36	MAPK8	59	IL1B	82	LDLR
14	TNF	37	PPP3CA	60	SELE	83	GOT1

15	F10	38	GSTM1	61	MPO	84	GSR
16	NOS3	39	GSTP1	62	CDK1	85	ABCC1
17	CA2	40	MET	63	PLAT	86	HTR2C
18	CCNA2	41	IL6	64	HSPA5	87	ADRA2B
19	CHRM3	42	MMP1	65	VCAM1	88	HTR3A
20	KCNH2	43	MAPK1	66	MMP3	89	MAPK10
21	SLC6A3	44	IFNG	67	THBD	90	ATP5F1B
22	CHRM1	45	IL2	68	F3	91	STAT3
23	CYP3A4	46	JUN	69	POR	92	EIF6

2.3 化合物-靶点网络构建

将“2.2”所获 92 个共同靶点以及共同靶点对应的 162 个化合物,导入 Cytoscape3.7.1 软件构建化合物-靶点网络。该网络共包含 254 个节点和 1398 条边(见图 1)。对构建好的网络进行拓扑分析,筛选“degree”值较大的节点。从活性化合物的角度看,“degree”值排在前五的分别是:槲皮素(Quercetin)、木犀草素(Luteolin)、7-甲氧基-2-甲基异黄酮(7-Methoxy-2-methyl isoflavone)、芒柄花素(Formononetin)、山奈酚(Kaempferol),分别能与 48、23、23、22、20 个靶点产生作用。从靶点的角度看,

“degree”值排名前5的是前列腺素过氧化物合酶2 (PTGS2)、90kDa 热休克蛋白 α B1 (HSP90AB1)、前列腺素过氧化物合酶1 (PTGS1)、一氧化氮合酶 (NOS2)、凝血因子X (F10),分别能与148、115、94、84、66个化合物发生相互作用;从中药角度看, LHQW 中11种中药均含有治疗疟疾的活性化合物和靶点。

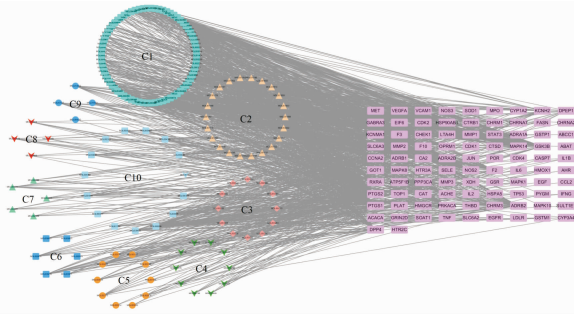


图1 化合物-靶点网络

注: a. 左侧圆形分布代表活性化合物, 右侧菱形分布代表靶点; b. C1 为甘草化合物; C2 为板蓝根化合物; C3 为连翘化合物; C4 为麻黄化合物; C5 为金银花化合物; C6 为广藜香化合物; C7 为大黄化合物; C8 为绵马贯众化合物; C9 为苦杏仁化合物; C10 为 LHQW 中 11 种中药共有化合物。

2.4 PPI 网络构建及潜在靶点筛选

将“2.2”交集所得的92个共同靶点上传至 STRING 数据库, 构建蛋白互作网络。网络含有90个靶点和808条互动边, 其中 CA2、EIF6 无互作关系, 即获得90个 LHQW 治疗疟疾的潜在靶点(见图2)。将 PPI 数据导入 Cytoscape3.7.1 软件中, 利用 CytoHubba 插件功能, 通过“MCC 值 > 均值”预测筛选得到26个 LHQW 治疗疟疾的关键靶点(见图3), 靶点红色越深表示 MCC 值越大, 提示在网络调控中起着关键作用。包括基质金属蛋白酶1 (MMP1)、丝裂原活化蛋白激酶1 (MAPK1)、干扰素 γ (IFNG)、白介素2 (IL2)、原癌基因 JUN (JUN) 等。

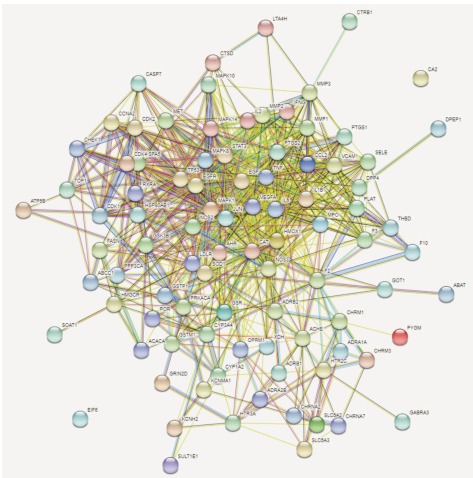


图2 共同靶点的 PPI 网络

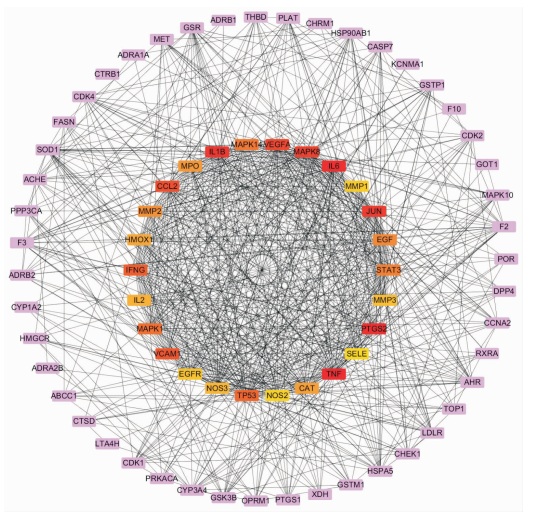


图3 LHQW 治疗疟疾的关键靶点

2.5 GO 富集分析

将“2.4”筛选得到的 LHQW 治疗疟疾的潜在靶点导入 DAVID 数据库, 进行 GO 富集分析。设定阈值 $P < 0.05$, 得到 GO 条目77个, 其中 BP 条目42个、CC 条目8个、MF 条目27个。分别筛选以 P 值从小到大排列前20的 BP、MF 条目, 8条 CC 条目, 将其 DAVID 数据导入 R 软件, 利用“ggplot2”插件绘制 GO 富集气泡图进行可视化处理(见图4)。图中纵坐标表示富集条目, 横坐标表示富集分数; 颜色深浅表示 P 值大小, 气泡大小表示富集基因个数多少。

GO 富集的 BP 主要涉及蛋白水解 (proteolysis)、DNA 转录 (positive regulation of transcription, DNA-templated)、一氧化氮合成 (positive regulation of nitric oxide biosynthetic process)、MAPK 级联激活 (MAPK cascade)、药物代谢 (xenobiotic metabolic process) 以及肽基丝氨酸磷酸化 (peptidyl-serine phosphorylation) 等(见图4)。

CC 主要涉及细胞连接 (cell junction)、突触后膜 (postsynaptic membrane)、突触 (synapse)、受体复合物 (receptor complex) 等(见图4)。

MF 主要涉及 ATP 结合 (ATP binding)、丝氨酸内肽酶活性 (serine-type endopeptidase activity)、蛋白酶活性 (protein kinase activity)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性 (protein serine/threonine kinase)、血红素结合 (heme binding) 等(见图4)。

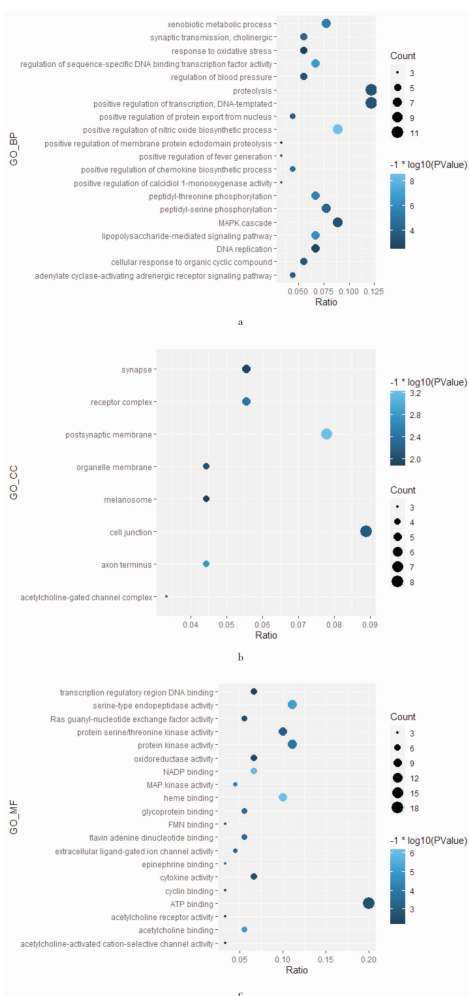


图 4 GO 富集分析

注:A 为 BP 富集分析;B 为 CC 富集分析;C 为 MF 富集分析

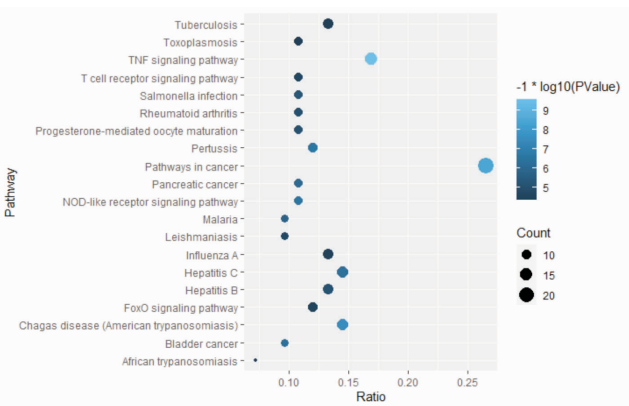


图 5 Pathway 富集分析

2.6 Pathway 富集分析

将“2.4”筛选得到的 LHQW 治疗疟疾的潜在靶点导入 DAVID 数据库,进行 Pathway 富集分析。设定阈值 $P < 0.05$,得到 KEGG 条目 91 个。以 P 值从小到大排列筛选前 20 个条目,将其 DAVID 数据导入 R 软件,采用“ggplot2”插件绘制 Pathway 富集气泡图进行可视化处理(见图 5)。图中纵坐标表示富

集条目,横坐标表示富集分数;颜色深浅表示 P 值大小,气泡大小表示富集基因个数多少。

Pathway 富集涉及癌症相关信号通路(Pathways in cancer)、TNF 信号通路(TNF signaling pathway)、丙型肝炎(Hepatitis C)、美洲锥虫病(Chagas disease (American trypanosomiasis))、肺结核(Tuberculosis)、甲型流感(Influenza A)、乙型肝炎(Hepatitis B)等。

3 讨论

本研究基于网络药理学筛选获取 LHQW 活性化合物和靶点,发现方中 11 种中药材均参与到疟疾治疗中去,体现了 LHQW 治疗疟疾的多药协同作用。另外,LHQW 186 个活性化合物中 162 个对疟疾具有潜在的治疗作用,槲皮素等活性成分能同时作用与多个靶点;PTGS2 等活性靶点能同时与多个化合物发生相互作用,充分体现了 LHQW 治疗疟疾的多成分、多靶点的特性。

靶点间相互作用是发现和明确靶点是否具有生物学意义的关键,本研究通过构建 PPI 网络,获得 LHQW 与疟疾的 92 个共同靶点,其中 90 个能够发生靶点互作,视为 LHQW 治疗疟疾的潜在靶点,为 LHQW 治疗疟疾的靶点功能及通路富集分析提供靶点基础。另外通过 MCC 法筛选出 DPEP1 等 26 个 LHQW 治疗疟疾的关键靶点,为靶点功能及通路富集进一步研究提供指向意义。

GO 富集分析发现,LHQW 治疗疟疾与 77 条 GO 条目有关,参与蛋白水解等生物学过程,与细胞连接等细胞组成有关,参与 ATP 结合等分子过程。通过 Pathway 富集分析发现 LHQW 治疗疟疾的包括癌症相关信号通路等的 91 个信号通路,说明 LHQW 治疗疟疾的多通路作用。

综合研究发现,槲皮素可能通过药物代谢过程在体内转化为槲皮素异构体后起到抗疟活性作用^[10];通过影响蛋白水解过程,诱导 γ -谷氨酰水解酶^[11],降低氧化应激和肝毒性,对抗疟药氯喹引起的肝毒性起到保护作用^[12];可影响血红素结合过程,抑制 β -血红素生成,以青蒿琥酯和槲皮素/木犀草素负载的自纳米乳化药物递送系统(SNEDDS)治疗对青蒿素联合疗法(ACT)耐药的恶性疟原虫性疟疾^[13]。

木犀草素可能通过介导炎症细胞因子 IL1B、PTGS2,刺激减少一氧化氮合成、降低 MMP3 等炎症反应^[14]及免疫反应^[15]过程,对耐氯喹、不耐氯喹的恶性疟原虫均产生显著的抗疟原虫活性和抗红细胞内生长作用,并且不影响疟原虫对抗疟药氯喹或青

蒿素的敏感性^[16]。

山奈酚可能作为天然的前导抑制剂^[17],发挥蛋白激酶抑制剂作用,通过 MAPK1 或 c-Jun 氨基端激酶 (JNK) 信号传导途径介导 MAPK 级联激活过程,与 ATP 结合位点结合以控制肽基丝氨酸磷酸化,影响丝氨酸内肽酶活性、蛋白激酶活性、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性,抑制疟原虫生长和分化,从而杀灭疟原虫^[18-19]。

7-甲氧基-2-甲基异黄酮、芒柄花素等化合物虽未见明确治疗疟疾的作用机制,但从其对应的关键靶点 PTGS2、NOS2、MAPK14、NOS3 等分析,可能与怀孕期间脑疟的血红蛋白水平^[20]、抑制肿瘤坏死因子 (TNF) 减轻疟疾贫血^[21]、介导炎症反应过程^[22]、治疗疟疾相关急性呼吸窘迫综合征 (MA-ARDS) 和急性肺损伤 (ALI)^[23] 等密切相关,为 LHQW 治疗疟疾提供新的化合物方向。

总而言之,本研究基于网络药理学初步揭示了 LHQW 治疗疟疾的有效成分、潜在作用靶点以及发挥药效的生物学信号通路,表明 LHQW 治疗疟疾的可行性,同时发现 LHQW 在抗青蒿素耐药恶性疟原虫、联合氯喹或青蒿素抗疟、控制红细胞内的疟原虫复制及其导致的严重贫血和死亡以及联合氯喹用药降低其引起的肝毒性等方面具有重要的作用。

参考文献:

[1] Neveu G, Richard C, Dupuy F, et al. Plasmodium falciparum sexual parasites develop in human erythroblasts and affect erythropoiesis [J]. Blood, 2020, doi:10.1182/blood.2019004746.

[2] Kotepui M, Kotepui KU, Milanez GJ, et al. Prevalence and risk factors related to poor outcome of patients with severe Plasmodium vivax infection: a systematic review, meta-analysis, and analysis of case reports [J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):363.

[3] Abugroun A, Colina Garcia I, Ahmed F, et al. The first report of atovaquone/proguanil-induced vanishing bile duct syndrome: Case report and mini-review [J]. Travel Med Infect Dis, 2019, 101439.

[4] Anghan H, Sethi P, Soneja M, et al. Clinical and Laboratory Features Associated with Acute Kidney Injury in Severe Malaria [J]. Indian J Crit Care Med, 2018, 22(10):718-722.

[5] Nair RK, Rao KA, Mukherjee D, et al. Acute kidney injury due to acute cortical necrosis following vivax malaria [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2019, 30(4):960-963.

[6] 李慧, 李闻涓, 侯宁宁, 陈颖, 罗兴洪. 中医在瘟疫防治中的作用 [J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(02):14-20.

[7] 朱建辉. 连花清瘟制剂临床应用与研究进展 [J]. 海峡药学, 2019, 31(11):200-202.

[8] 冯晓英. 连花清瘟胶囊联合注射用青蒿琥酯治疗疟疾 50 例临床观察 [J]. 河北中医, 2015, 37(01):106-107.

[9] Yu S, Wang J, Shen H. Network pharmacology-based analysis of the role of traditional Chinese herbal medicines in the treatment of CO-

VID-19 [J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(2):437-446.

[10] Kayano AC, Lopes SC, Bueno FG, et al. In vitro and in vivo assessment of the anti-malarial activity of Caesalpinia pluviosa [J]. Malar J, 2011, 10:112.

[11] Wein SA, Laviano A, Wolfram S. Quercetin induces hepatic γ -glutamyl hydrolase expression in rats by suppressing hepatic microRNA mo-miR-125b-3p [J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(12):1660-1663.

[12] Kumar Mishra S, Singh P, Rath SK. Protective effect of quercetin on chloroquine-induced oxidative stress and hepatotoxicity in mice [J]. Malar Res Treat, 2013, 2013:141734.

[13] Puttappa N, Kumar RS, Yamjala K. Artesunate-quercetin/luteolin dual drug nanofacilitated synergistic treatment for malaria: A plausible approach to overcome artemisinin combination therapy resistance [J]. Med Hypotheses, 2017, 109:176-180.

[14] Madziki IN, Lau SF, Abdullah R, et al. Vernonia amygdalina inhibited osteoarthritis development by anti-inflammatory and anticollagenase pathways in cartilage explant and osteoarthritis-induced rat model [J]. Phytother Res, 2019, 33(7):1784-1793.

[15] Anyona SB, Hengartner NW, Raballah E, et al. Cyclooxygenase-2 haplotypes influence the longitudinal risk of malaria and severe malarial anemia in Kenyan children from a holoendemic transmission region [J]. J Hum Genet, 2020, 65(2):99-113.

[16] Lehane AM, Saliba KJ. Common dietary flavonoids inhibit the growth of the intraerythrocytic malaria parasite [J]. BMC Res Notes, 2008, 1:26.

[17] Nag S, Prasad K, Bhowmick A, et al. PfRHO-2 kinase is a potential therapeutic target of antimalarial protein kinase inhibitors [J]. Curr Drug Discov Technol, 2013, 10(1):85-91.

[18] AR Druzewski, CR Garcia. Inhibition of invasion and intraerythrocytic development of Plasmodium falciparum by kinase inhibitors [J]. Canadian Metallurgical Quarterl, 1996, 52(6):621-623

[19] Dong F, Han J, Jing G, et al. Dihydroartemisinin transiently activates the JNK/SAPK signaling pathway in endothelial cells [J]. Oncol Lett, 2016, 12(6):4699-4704.

[20] Anyona SB, Kempaiah P, Davenport GC, et al. Suppressed circulating bicyclo-PGE2 levels and leukocyte COX-2 transcripts in children co-infected with P. falciparum malaria and HIV-1 or bacteremia [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 436(4):585-590.

[21] Keller Christopher C, Davenport Gregory C, Dickman Katherine R, et al. Suppression of prostaglandin E2 by malaria parasite products and antipyretics promotes overproduction of tumor necrosis factor-alpha: association with the pathogenesis of childhood malarial anemia [J]. The Journal of infectious diseases, 2006, 193(10):1384-1393.

[22] Penha-Gonçalves C. Genetics of Malaria Inflammatory Responses: A Pathogenesis Perspective [J]. Front Immunol, 2019, 10:1771.

[23] Galvã o-Filho B, de Castro JT, Figueiredo MM, et al. The emergence of pathogenic TNF/iNOS producing dendritic cells (TIPDCs) in a malaria model of acute respiratory distress syndrome (ARDS) is dependent on CCR4 [J]. Mucosal Immunol, 2019, 12(2):312-322.

基于网络药理学的丹参降糖活性成分与作用机理研究

李春燕¹, 张 雯², 司秋霞², 王合祥², 薛金涛²

(1. 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 453000; 2. 新乡医学院药学院, 河南 新乡 453000)

摘要: **目的** 揭示丹参降糖作用的主要活性成分, 探讨其“成分-靶点-通路”的作用机制。**方法** 对丹参中 99 个活性成分, 采用反向药效团匹配方法, 在 Batman 数据库中进行靶点收集, 并与 DrugBank 数据库中降糖药物靶点的进行比对, 借助 String 数据库进行靶点信息关系分析, 最后使用 Cytoscape 软件构建“成分-靶点-通路”网络关系图。**结果** 丹参中具有降糖作用的潜在活性成分共有 51 个, 降糖活性成分共涉及潜在靶点 36 个, 信号通路 213 条。**结论** 本研究揭示了丹参降糖作用的多成分、多靶点和多通路的作用模式, 为深入研究丹参降糖活性成分与作用机理提供了理论依据。

关键词: 网络药理学; 丹参; 糖尿病; 靶点; 作用机制

中图分类号: R932

Studies on hypoglycemic components and mechanism of *Salvia Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* by network pharmacology

LI Chun-yan¹, ZHANG Wen², SI Qiu-xia², WANG He-xiang², XUE Jin-tao^{2*}

(1. *Experimental Education Center of Biology and Basic Medical Science, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000*; 2. *School of Pharmacy, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000*)

Abstract: **Objective** To reveal the active targets of the hypoglycemic bioactive components of Danshen (*Salvia Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*) and investigate the “component – target – pathway” mechanism. **Methods** Based on the reversed pharmacophore matching method, a total of 99 active ingredients in Danshen were used to predict the active targets and reveal the mechanism. The Batman database and DrugBank database were applied to screen the hypoglycemic targets. Additionally, the information of these hypoglycemic targets was revealed by the String database. Eventually the “component – target – pathway” network was constructed with the Cytoscape software. **Results** There were 51 potential active components with hypoglycemic effect in Danshen. The hypoglycemic active components involved 36 potential targets and 213 signal pathways. **Conclusion** This study applied the network pharmacology method to clarify the multi – component, multi – target and multi – pathway of Danshen on the hypoglycemic effect, and provided a theoretical basis and a clue for further exploration of the hypoglycemic mechanism of Danshen.

Key words: network pharmacology; Danshen (*Salvia Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*); diabetes; target; mechanism

丹参 (*Salvia Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*) 是唇形科植物丹参 (*Salvia Miltiorrhiza Bge.*) 的干燥根和根茎, 具有活血祛瘀、通经止痛和清心除烦的功效。丹参含有多种活性成分, 现代药理研究表明丹参具有良好的降血糖和降血脂的功能, 对糖尿病^[1-4]和动脉粥样硬化^[5]等心脑血管疾病具有良好的治疗作用^[1-6]。网络药理学是根据系统生物学的理论, 对生物系统进行网络分析, 选取特定的信号节点, 以进行多靶点药物分子设计的新兴学科, 其采用多成分和多靶点的研究方法, 寻找潜在的活性成分和作用靶点, 构建“成分-靶点-通路”网络, 为中药活性成分筛选和药物研发提供了新的策略^[1,7-8]。因此本研究采用网络药理学方法探讨丹参降糖作用

的潜在活性成分和作用靶点, 探讨其降糖作用的多成分、多靶点和多通路的作用模式, 为深入研究丹参降糖活性成分与作用机理提供了理论依据。

1 材料和方法

1.1 软件 and 数据库

ChemDraw 软件 (Ultra 版 7.0), Cytoscape 软件 (Version 3.3.0), Open Babel GUI 软件 (Version 2.4.1)。DrugBank 数据库 (Version 5.1.3, <https://www.drugbank.ca/>), Batman 数据库 (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/index.php/Home/Index/index>), String 数据库 (Version 11.0, <http://www.string-db.org/>)。

收稿日期: 2020-04-24

作者简介: 李春燕, 女, 助理实验师, 硕士, 研究方向: 中药质量分析和制剂工艺研究, E-mail: 591728004@qq.com。

通讯作者: 薛金涛, 男, 副教授, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向: 中药质量分析和药效作用研究, E-mail: xuejintao.2008@163.com。

1.2 化合物信息和格式转换

通过查阅相关文献^[1-5,9-14],共获得丹参中99个化合物,在ChemDraw软件中分别画出各化合物化学结构,以CDX(*.cdx)格式保存,并采用OpenBabel GUI软件将其逐个转换成Inchi格式。

1.3 作用靶点的筛选

在Batman数据库中将99个丹参化合物的Inchi格式上传,筛选出Z'socre ≥ 20 的靶点,若某个化合物的所有靶点的Z'socre < 20 ,则选出Z'socre较大的前5个靶点。通过DrugBank数据库筛选出作用于糖尿病的降糖靶点。将Batman数据库中的获得的丹参成分作用靶点与DrugBank数据库中的降糖靶点进行对比,对比筛选出丹参中发挥降糖作用的潜在活性成分及其潜在降糖靶点。

1.4 靶点之间相互作用和作用通路分析

通过String数据库对丹参发挥降糖作用的靶点进行分析,挖掘潜在靶点之间的关系,并对作用通路进行注释分析,采用Cytoscape软件构建丹参发挥降糖作用的“成分-靶点-通路”网络关系图。

2 结果

2.1 潜在降糖活性成分与作用靶点

通过对比Batman数据库中的获得的丹参成分作用靶点与DrugBank数据库中的降糖靶点,在丹参成分中共筛选出51个具有潜在降糖作用的活性成分(如表1),以及与之相对应的潜在降糖靶点36个(如表2),体现了丹参发挥降糖作用具有多成分、多靶点协同作用的特点。

表1 丹参中潜在降糖活性成分信息表

成分	分子式	靶点数	成分	分子式	靶点数
丹参邻醌	C ₁₈ H ₁₆ O ₂	15	丹参新醌	C ₁₉ H ₂₂ O ₂	15
次丹参醌	C ₂₀ H ₂₄ O ₂	15	异丙基邻位菲醌	C ₁₈ H ₁₆ O ₂	14
丹参新醌II	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	12	丹参新醌乙	C ₁₈ H ₁₆ O ₃	12
丹参醌C	C ₁₆ H ₁₂ O ₃	12	丹参新酯丙	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	10
鼠尾酮I	C ₁₈ H ₂₀ O ₂	10	丹参素钠	C ₉ H ₉ NaO ₅	10
丹参素	C ₉ H ₁₀ O ₅	10	铁锈醇	C ₂₀ H ₃₀ O	4
隐丹参醌	C ₁₉ H ₁₆ O ₃	3	1,2,15,16-四氢丹参醌	C ₁₈ H ₁₆ O ₃	3
丹参醌IIA	C ₁₉ H ₁₆ O ₃	3	次甲丹参醌	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	3
丹参内酯	C ₁₇ H ₁₂ O ₃	3	1,2-二氢丹参醌	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	3
异丹参醌II	C ₁₉ H ₁₆ O ₃	3	丹参螺旋缩酮内酯	C ₁₇ H ₁₆ O ₃	3
紫丹参丙素	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	3	表丹参螺旋缩酮内酯	C ₁₇ H ₁₆ O ₃	3
熊果酸	C ₂₄ H ₄₀ O ₅	3	丹酚酸戊镁盐	C ₃₆ H ₂₈ O ₁₆ ²⁺	2
异丹参酮I	C ₁₈ H ₁₂ O ₃	2	羟基丹参酮IIA	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	2
丹参酸丙	C ₁₈ H ₁₈ O ₉	2	紫丹参戊素	C ₁₈ H ₁₆ O ₅	2
丹参醌IIB	C ₁₉ H ₁₆ O ₄	2	丹参醌甲酯	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	2
柳杉酚	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	2	β -谷甾醇	C ₃₀ H ₅₂ O	2
丹参酚	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	2	齐墩果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	2
丹参二醇C	C ₁₈ H ₁₆ O ₅	1	紫丹参甲素	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	1
丹参酮IIA	C ₁₉ H ₁₈ O ₃	1	紫丹参乙素	C ₁₈ H ₁₂ O ₄	1
丹参醌A	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	1	紫丹参丁素	C ₁₈ H ₁₆ O ₅	1
丹参二醇A	C ₁₈ H ₁₆ O ₅	1	丹参新醌丁	C ₂₁ H ₂₀ O ₄	1
丹参二醇B	C ₁₈ H ₁₆ O ₅	1	丹参新酯甲	C ₁₇ H ₁₈ O ₄	1
丹参酮I	C ₁₈ H ₁₂ O ₃	1	丹参新酯乙	C ₁₇ H ₁₈ O ₃	1
菲洛醇	C ₂₀ H ₃₀ O	1	意瑟台酮	C ₂₀ H ₂₂ O ₅	1
维生素E	C ₂₉ H ₅₀ O ₂	1	绕络加酮	C ₂₀ H ₂₂ O ₅	1
胡萝卜苷	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	1			

表2 丹参活性成分潜在作用靶点信息表

Uniprot ID	Protein target	target gene	frequency
P11229	Muscarinic acetylcholine receptor M1	CHRM1	15
P37288	Vasopressin V1a receptor	AVPR1A	13
P06401	Progesterone receptor	PGR	13
P04150	Glucocorticoid receptor	NR3C1	12
P35348	Alpha-1A adrenergic receptor	ADRA1A	11
Q13639	5-hydroxytryptamine receptor 4	HTR4	10
P31645	Sodiumdependentserotonintransporter	SLC6A4	8

P12821	Angiotensin - converting enzyme	ACE	7
P35368	Alpha - 1B adrenergic receptor	ADRA1B	7
P25100	Alpha - 1D adrenergic receptor	ADRA1D	7
P21728	D(1A) dopamine receptor	DRD1	7
P14416	D(2) dopamine receptor	DRD2	7
P21917	D(4) dopamine receptor	DRD4	7
P22303	Acetylcholinesterase	ACHE	6
P30518	Vasopressin V2 receptor	AVPR2	6
P21918	D(1B) dopamine receptor	DRD5	6
P27338	Amine oxidase [flavin - containing] B	MAOB	6
P08913	Alpha - 2A adrenergic receptor	ADRA2A	5
P36544	Nuclearreceptorsubfamily1group1member2	CHRNA7	5
O75469	Type - 1 angiotensin II receptor	NR1I2	5
P30556	Vasopressin V1b receptor	AGTR1	4
P47901	Carbonic anhydrase 2	AVPR1B	4
P00918	Neuronalacetylcholinereceptorsubunit1ph7	CA2	4
P28222	5 - hydroxytryptamine receptor 1B	HTR1B	4
P41595	5 - hydroxytryptamine receptor 2B	HTR2B	4
P46098	5 - hydroxytryptamine receptor 3A	HTR3A	4
P05412	Transcription factor AP - 1	JUN	4
P04035	3hydroxy3methylglutarylcoenzymeA reductase	HMGCR	3
P08908	5 - hydroxytryptamine receptor 1A	HTR1A	3
P28335	5 - hydroxytryptamine receptor 2C	HTR2C	3
P18825	Alpha - 2C adrenergic receptor	ADRA2C	2
P35462	D(3) dopamine receptor	DRD3	2
P49327	Fatty acid synthase	FASN	2
P16233	Pancreatic triacylglycerol lipase	PNLIP	2
Q01959	Sodium - dependent dopamine transporter	SLC6A3	2
P06276	Cholinesterase	BCHE	1

2.2 降糖靶点的 GO 富集分析

GO 富集分析是指在某一功能层次上对蛋白或者基因进行统计分析,包括生物过程 (Biological process)、分子功能 (Molecular Function) 和细胞组分 (Cellular component) 3 个部分。在 String 数据库,将物种限定为人 (Homo sapiens, human),对筛选得到的 36 个降糖靶点进行 GO 富集分析,以对丹参降糖靶点的功能分布进行研究分析。

图 1 - 图 3 为丹参降糖靶点的 3 个功能层次的 GO 富集分析结果,在生物过程 (图 1) 分析结果中 response to drug、regulation of biological quality 和 response to oxygen - containing compound 出现频率较大;在分子功能 (图 2) 分析结果中 protein - coupled receptor binding、protein binding、signaling receptor binding 和 molecular function regulator 排列靠前;在细胞组分 (图 3) 分析结果中,plasma membrane、neuron projection 和 plasma membrane bounded cell projection 出现频率较大。

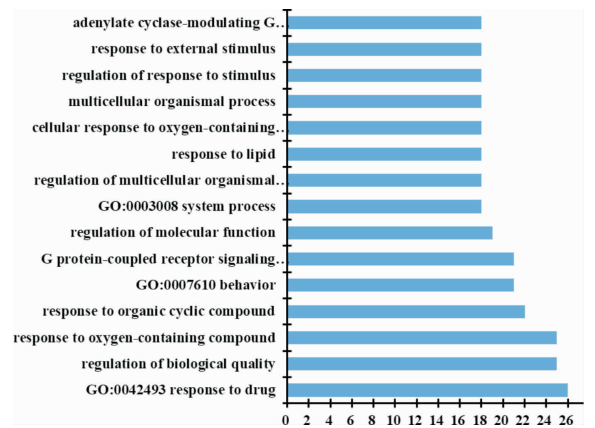


图 1 丹参降糖靶点生物过程的 GO 富集分析结果

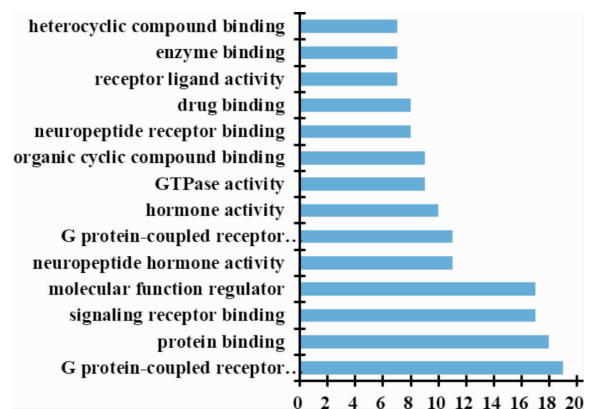


图 2 丹参降糖靶点分子功能的 GO 富集分析结果

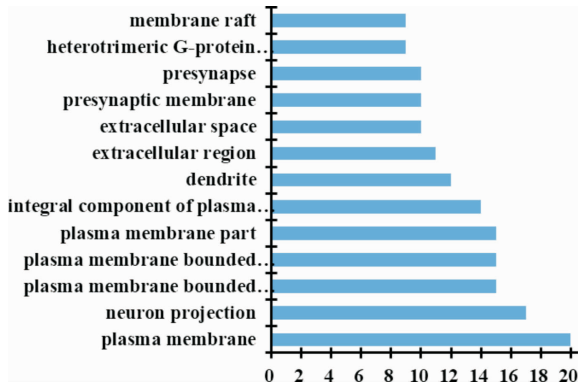


图 3 丹参降糖靶点细胞组分的 GO 富集分析结果

2.3 “成分 - 靶点 - 通路”网络构建

通过 KEGG 对作用通路进行的分析表明,丹参降糖活性成分及其靶点参与的作用通路共计 213 条,出现频率为 989 次。图 4 列出了出现频率较大的 21 条相关通路,如受体相互作用(Neuroactive ligand - receptor interaction)通路、Apelin 信号通路、Relaxin 信号通路和 cAMP 信号通路等。图 5 为采用 Cytoscape 软件绘制的“成分 - 靶点 - 通路”网络结构图,由图 5 可知丹参潜在降糖活性成分作用于不同的靶点,并通过相应靶点作用分布于不同的通路,体现了丹参降糖作用的多成分、多靶点和多通路的作用模式。

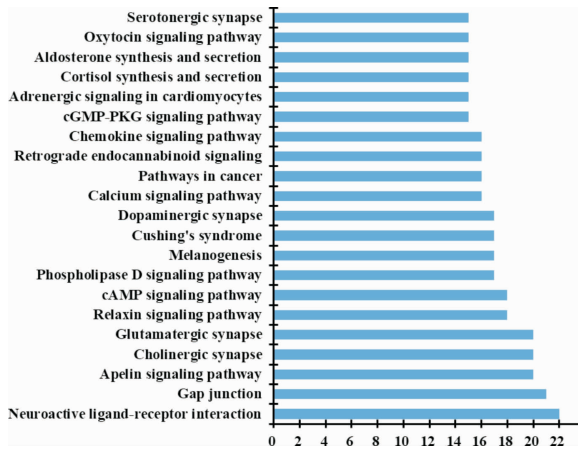


图 4 丹参降糖作用的 KEGG 通路分析结果

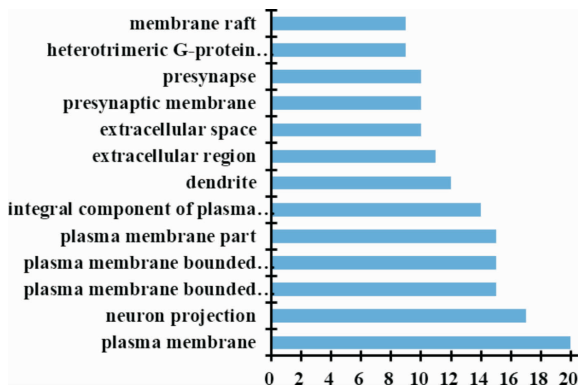


图 5 丹参降糖作用的“成分 - 靶点 - 通路”网络结构图

3 讨论

网络药理学是根据系统生物学的理论,对生物系统进行网络分析,选取特定的信号节点,以进行多靶点药物分子设计的新兴学科,其采用多成分和多靶点的研究方法,寻找潜在的活性成分和作用靶点,构建“成分 - 靶点 - 通路”网络,为中药活性成分筛选和作用机制的研究提供新方法和研究依据^[1,7-8]。

本文中采用网络药理学方法,对丹参降糖活性成分进行筛选,探讨其“成分 - 靶点 - 通路”的作用机制。研究表明,丹参中具有降糖作用的潜在活性成分共有 51 个,这些降糖活性成分共涉及潜在靶点 36 个,代谢通路 213 条,其潜在作用靶点主要有 Muscarinic acetylcholine receptor M1 (CHRM1), Vasopressin V1a receptor (AVPR1A), Progesterone receptor (PGR) 和 Glucocorticoid receptor (NR3C1) 等,潜在作用通路主要有受体相互作用 (Neuroactive ligand - receptor interaction) 通路、Apelin 信号通路、Relaxin 信号通路和 cAMP 信号通路等,并构建了丹参降糖作用的“成分 - 靶点 - 通路”网络结构,充分说明了丹参降糖作用的多成分、多靶点、多通路的作用特点,为深入研究丹参降糖活性成分与作用机理提供了理论方向和参考依据。

参考文献:

- [1] Jintao X, Yongli S, Chunyan L, et al. Network pharmacology - based prediction of the active ingredients, potential targets, and signaling pathways in compound Lian - Ge granules for treatment of diabetes [J]. J. Cell. Biochem., 2019, 120(4): 6431 - 6440.
- [2] 郭建红, 郑宗兵. 复方丹参滴丸治疗血瘀型糖尿病周围神经病临床疗效分析 [J]. 海峡药学, 2019, 31(1): 155 - 156.
- [3] 梁丽莉. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液辅助治疗糖尿病肾病临床疗效观察 [J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(3): 87 - 88.
- [4] 徐仲儒, 阮旭, 杨晔, 等. 丹参注射液对糖尿病大鼠肾小管 TLR4 蛋白表达的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(2): 279 - 284.
- [5] 张建永, 王岚, 梁日欣, 等. 基于网络药理学分析丹参山楂组分配伍抗动脉粥样硬化的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4408 - 4415.
- [6] Chen Q, Xu T, Li D, et al. JNK/PI3K/Akt signaling pathway is involved in myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats: effects of salvianolic acid A intervention [J]. Am. J. Transl. Res., 2016, 8(6): 2534 - 2548.
- [7] Niu B, Zhang H, Li C, et al. Network pharmacology study on the active components of Pterocypselia elata and the mechanism of their effect against cerebral ischemia [J]. Drug Des. Devel. Ther., 2019, 13: 3009 - 3019.
- [8] 薛金涛, 黄宁, 孔文艳, 等. 基于网络药理学探讨葛根降糖活性成分及作用机制的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(20): 1748 - 1754.

基于数据挖掘的含五味子中成药的用药规律分析

苏慧慧

(新乡医学院三全学院药学院,河南 新乡 453000)

摘要: **目的** 对中药部颁标准中有关含五味子成方制剂的配伍规律进行深度探讨,为临床治疗与中药新药研发提供参考。**方法** 检索中药部颁标准中有关含五味子的成方制剂,应用中医传承辅助平台(V2.5),行证候和疾病分布统计、药频和核心组合统计、药性统计,并运用关联规则、复杂系统熵聚类进行分析。**结果** 检索获得 320 首含五味子的成方制剂,涉及 477 种药材和 94 种疾病;频次前 4 位的证候为心神不宁症、气血两虚证、气阴两虚证、肝肾亏虚证,频次前 4 位的疾病为不寐、心悸、健忘、咳嗽;频次前 4 位的高频单药为五味子、茯苓、甘草、麦冬;五味子常与温性、甘味、肾经药物配伍;高频对药前 4 位为茯苓-五味子、甘草-五味子,麦冬-五味子,熟地黄-五味子;含五味子中成药治疗不寐、心悸、健忘的核心药物组合分别为麦冬-五味子、麦冬-五味子、远志-五味子;基于熵方法获得治疗不寐、心悸、健忘的候选新方各 5 条。**结论** 五味子常与温性、甘味、肾经的补虚和安神类药材配伍,与五味子构成的中成药以治疗不寐、心悸、健忘、咳嗽居多,常以交通心肾、补气养血、滋肾益精、安神健脑之法施治;含五味子中成药治疗的常见疾病虽不同,但病机相似,可行异病同治之法辨证施治,体现了中医辨证施治之精髓,也为临床用药的配伍规律和配伍调整提供了有效的策略。

关键词: 五味子;数据挖掘;中成药;配伍规律

中图分类号: R282.71, R289

Analysis of medication rules of Chinese patent medicine containing *Schisandra chinensis* based on data mining

SU Hui-hui

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

Abstract: **Objective** To conduct an in-depth research on the compatibility law of Chinese patent medicine containing *Schisandra chinensis* in the standards issued by the Ministry of Traditional Chinese Medicine, and to provide a reference for clinical treatment and development of new Chinese medicines. **Methods** Prescriptions containing *Schisandra chinensis* were retrieved in the standards issued by the Ministry of Traditional Chinese Medicine, and the TCM Inheritance Auxiliary Platform (V2.5) was utilized to perform statistics on syndromes and disease distribution, medicine frequency and core combination, and medicinal properties. Afterwards, association rules and complex System entropy clustering were employed for data analysis. **Results** A total of 320 prescriptions containing *Schisandra chinensis* were retrieved, involving 477 medicinal materials and 94 diseases. The top 4 syndromes were restlessness, qi and blood deficiency, qi and yin deficiency, and liver and kidney deficiency; the top 4 diseases were insomnia, palpitations, forgetfulness, and cough; the high-frequency single drugs of the top 4 were *Schisandra chinensis*, *Poria cocos*, licorice, and *Ophiopogon japonicum*, with *Schisandra* frequently being compatible with kidney medicinal drugs which were mild and sweet; the top 4 bigeminal medicines were *Poria-Schisandra*, *Licorice-Schisandra*, *Ophiopogon-Schisandra*, and *Rehmannia-Schisandra*. The core drug combinations containing *Schisandra chinensis* to treat nausea, palpitations and forgetfulness were *Ophiopogon-Schisandra* and *Ophiopogon-Schisandra*, and *Polygala-Schisandra*; 5 new candidate prescriptions were obtained based on entropy method for treatment of insomnia, palpitations, and forgetfulness. **Conclusion** *Schisandra chinensis* is often compatible with warm, sweet, tonifying and soothing medicinal materials for the kidneys. Traditional Chinese medicines composed of *Schisandra chinensis* are mostly used to treat insomnia, palpitations, forgetfulness and cough. The key is to link the heart and kidney, nourish qi and blood, nourish the kidney and essence, and soothe the mind and brain. Although the common diseases treated by Chinese traditional medicine containing *Schisandra chinensis* are different, the pathogenesis is similar. It provide effective strategies for the compatibility law and adjustment of clinical medications.

Key words: *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.; data mining; Chinese patent medicine; compatibility law

五味子为木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 或华中五味子 *Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wils. 的干燥成熟果实^[1], 始载于《神

农本草经》, 被列为上品中药, 药用价值极高, 有滋补强身健体之效。中医中常用于久嗽虚喘、梦遗滑精、内热消渴、心悸失眠等, 临床应用极为广泛^[2]。

收稿日期: 2020-03-19

基金项目: 新乡医学院三全学院校级应用课题 (XJKT201920)。

作者简介: 苏慧慧, 女, 讲师, 硕士, 研究方向: 中药资源与中药活性成分, E-mail: 1005071498@qq.com。

中成药是由经久验证、疗效确切的经典处方方药经复杂的现代制备工艺生产而成,其配伍规律千变万化,蕴含着丰富的中医药传统信息,因此中成药配伍规律极为重要。作为中成药方制剂的国家标准-《中华人民共和国卫生部药品标准-中药成方制剂》,已收录了 4000 余种中成药,为中医提供了真实、可靠的用药参考,对其成方制剂的用药规律进行挖掘和分析,可为中药的临床应用及其新药开发提供策略和依据。“中医传承辅助平台”是集一般统计法、文本挖掘、关联规则、复杂系统熵等分析方法于一体的软件化中医药数据挖掘分析系统,可用于医案数据挖掘、疾病方剂用药规律分析等^[3]。因此,本研究借助中医传承辅助平台,运用数据挖掘的分析方法,利用《中药部颁标准》中的《中药成方制剂》数据,深入、系统地分析和挖掘含五味子中成药的组方规律,发现含五味子成方制剂中的证候疾病和四气五味归经及核心组合,为五味子临床配伍用药规律和新药开发提供科学依据。

1 方法

1.1 含五味子成方制剂的证候和疾病规律分析

通过“中医传承辅助平台”中“数据分析”模块的“方剂分析”功能,以“五味子”作为检索关键词,对《中药成方制剂》数据库中含有五味子成方制剂进行归纳整理,并分析其中医证候和主治疾病频次,列出频次较高(频次 > 10)的证候和频次较高(频次 > 20)的疾病。

1.2 含五味子成方制剂药物频次和药材归类及药性分析

对含五味子方剂进行药物频次分析,并依次列出频次较高(频次 > 30)的中药;同时,对在含五味子成方制剂的中药进行统计分析并对各药材进行归类。

1.3 基于关联规则 Apriori 算法组方规律分析

在含五味子方剂常用药物频次分析项的基础上,利用“中医传承辅助平台”软件系统中的用关联规则 Apriori 算法^[4-5],将支持度设置 $\geq 20\%$ (即该数据出现的频次至少占处方数的 20%),置信度 ≥ 0.9 ,提取出含五味子常用高频药物核心组合及配伍特点,并对五味子中成药常治疾病的用药规律进行举隅分析。药物及其组合出现频数越高,则支持度越高;置信度越高,则反映关联分析可信度越高,意义越大。

1.4 基于熵方法的新方分析

根据以上分析的代表疾病成方剂数量、结合经验判断和不同参数提取出数据的预读,选择相关系数为 10,惩罚系数为 5^[6-7],进行聚类分析、组合提

取,挖掘得到可聚类成常治疾病的新处方。

2 结果

2.1 统计分析

2.1.1 含五味子方剂证候与疾病规律

检索《中药成方制剂》数据库,含有“五味子”“北五味子”的方剂共有 320 首,涉及 94 种主治疾病,其中使用频次较高(频次 > 20)的有 9 种疾病,多为心神不宁、气血两虚、肝肾亏损等证候引起的不寐、心悸、健忘、咳嗽、眩晕等病症(图 1)。

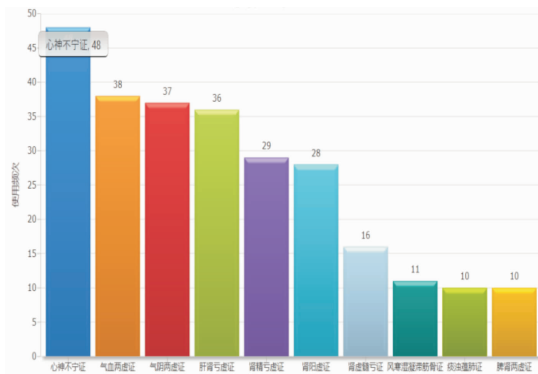


图 1 含五味子方剂证候与疾病规律

2.1.2 常用药物频次分析

在 320 首方剂中,共涉及中药 477 味,使用频次较高(频次 > 30)的共 38 味中药(表 1),其中补虚(补血气、补阴阳)类药材居多,其次是安神、清热、解表、收敛类药材(见图 2)。五味子常与熟地黄、当归、人参等补血益气类药材,与菟丝子、肉苁蓉、淫羊藿等滋补肝肾类药材相伍,其次是与茯苓、远志、酸枣仁等宁心安神类药材配伍,它们之间的配伍可用于治疗不寐、眩晕、心悸、喘病、虚劳等病症,与上述中医疾病结果基本一致。

表 1 含五味子中成药药物使用频次

编号	药物频次	频次	编号	药物频次	频率
1	五味子	315	20	何首乌	48
2	茯苓	132	21	肉苁蓉	46
3	甘草	120	22	白芍	45
4	麦冬	113	23	苦杏仁	43
5	熟地黄	110	24	川芎	43
6	当归	107	25	天冬	41
7	黄芪	101	26	鹿茸	41
8	人参	91	27	泽泻	41
9	山药	89	28	麻黄	38
10	枸杞子	86	29	杜仲	38
11	远志	82	30	桔梗	38
12	生地黄	76	31	淫羊藿	38
13	菟丝子	71	32	肉桂	36
14	酸枣仁	69	33	山茱萸	35
15	党参	65	34	柏子仁	34
16	白术	58	35	补骨脂	34
17	牛膝	56	36	知母	33
18	丹参	53	37	牡丹皮	31
19	陈皮	48	38	大枣	31

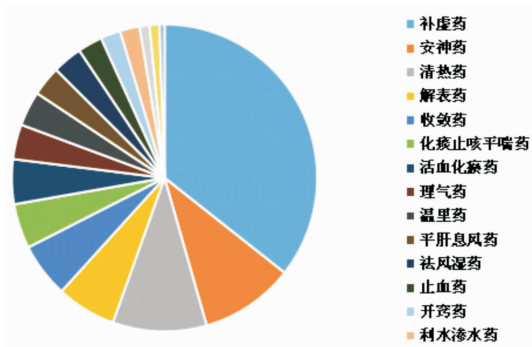


图 2 含五味子成方制剂的药材分类

2.1.3 含五味子方剂药性分析

在组成 320 首五味子成方制剂的药材中,温性药物使用频次最大,平、寒性药物次之。甘、苦味药物使用频次最大,其次是辛、酸味药物;肾经药物使用频次最大,其次是肺、肝、心、脾经药物(见图 3)。综上可知,五味子常与温性、甘味、肾经药物相伍入药。

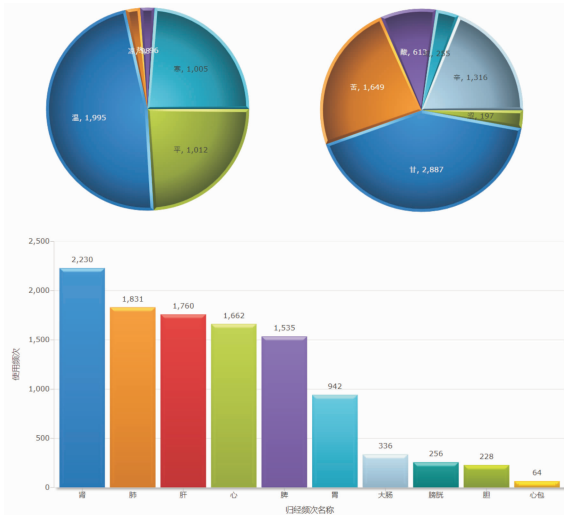


图 3 含五味子中成药药材的四气五味归经分析

2.2 基于关联规则 Apriori 算法组方规律分析

2.2.1 含五味子成方剂用药高频核心组合分析

在常用药物频次分析基础上,采用关联规则挖掘方法,当支持度为 20% 时,结果得到常用核心药物组合 23 个,其中 2 味药组合 18 个,3 味药组合 5 个(表 2),并进行药物之间关联的“网络展示”(见图 4)

表 2 含五味子方剂用药高频核心组合分析

编号	药物组合	频次	编号	药物组合	频次
1	茯苓,五味子	132	13	菟丝子,五味子	71
2	甘草,五味子	120	14	熟地黄,山药	70
3	麦冬,五味子	113	15	酸枣仁,五味子	69
4	熟地黄,五味子	110	16	甘草,茯苓	65
5	当归,五味子	106	17	党参,五味子	65
6	黄芪,五味子	101	18	山药,茯苓	64
7	人参,五味子	91	19	熟地黄,茯苓,五味子	80
8	山药,五味子	89	20	当归,茯苓,五味子	75

9	枸杞子,五味子	86	21	熟地黄,山药,五味子	70
10	远志,五味子	82	22	甘草,茯苓,五味子	65
11	熟地黄,茯苓	80	23	山药,茯苓,五味子	64
12	当归,茯苓	75		支持度 20%	

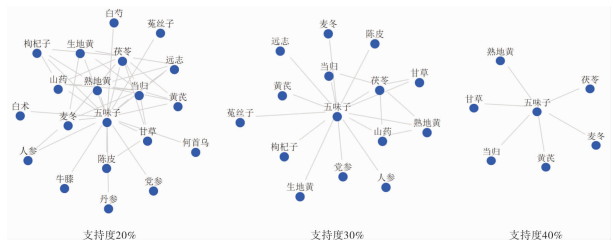


图 4 含有五味子中成药常用药物组合网络

图 4 显示,支持度较低(为 20%)时,能全面展示药物的相伍情况;支持度上升到 30% 时,药物清晰地显示了组方规律,五味子常与安神、补气、养阴、温阳、养血几类药物联用;当支持度上升到 40% 时,明确得到与五味子配伍使用频率最高的是益智安神、补气养血类药物,如远志、茯苓、麦冬、当归、熟地黄、人参、黄芪等,此组合源于《万病回春》状元丸^[8]加减方,可养心滋肾、健脑安神,用于治疗心肾不足、血气双亏、阴阳失调所致的失眠健忘、心悸不安等病症。

2.3 含五味子中成药常治疾病的用药规律分析举例

从图 1 中选择具有代表性的含五味子中成药常治疾病进行分析,下面以不寐、心悸、健忘为例进行对比分析。

2.3.1 五味子在不寐方剂中的用药规律

再基于关联规则挖掘方法对治疗不寐的五味子成方制剂进行分析,在支持度为 20% 时,结果显示两味药的核心组合有 64 个,3 味药的核心组合有 73 个,四味药的核心组合有 24 个,当随着支持度上升时,使用频率最高的核心组合愈加明确(见图 5)。本研究列出 3 种组合频次前五的药物组合,其中治疗不寐的核心药物组合中使用频率最高的为“五味子-麦冬”和“五味子-远志”(表 4)。五味子具有敛肺止咳,益气生津,补肾宁心的功效,入肺则敛肺气而止咳喘,入肾则滋肾水而固下焦,入心则益心气酸敛而生津,凡气阴两伤所致失眠心悸、自汗盗汗等者,皆可用。麦冬甘,微寒,能养阴、生津、润燥,入肺则润肺养阴,入胃则益胃生津,入心则清心除烦,凡肺胃阴虚,心烦失眠等者,皆可用;二药配伍,一润一敛,调节肺之宣降而止咳;一清心一宁心,除烦安神;上敛肺气,中敛心气,下滋肾阴,共奏润肺止咳,清心安神之功,可用于心肾阴血亏虚所致的虚烦心悸、失眠多梦。远志,辛苦,微温,主入心肺肾经,既能开心气而宁心安神,又能益肾精而强志不忘,为交通心

肾,安定神志,益智强识之佳品;五味子和远志两药相伍共奏养心补肾,安神健脑之功效,可用来治疗失眠心悸,多梦易惊等症。

表4 治疗不寐的含五味子药物组合

Table with 3 columns: 编号 (Number), 药物组合 (Drug Combination), 频次 (Frequency). Lists 15 combinations of drugs like 麦冬, 远志, 酸枣仁, etc., with their respective frequencies.

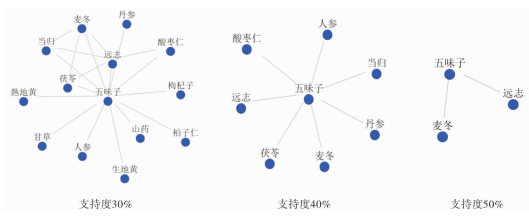


图5 含五味子治疗不寐常用药物组合网络

2.3.2 心悸用药高频核心组合分析

含五味子治疗心悸的成药方共有65个,五味子治疗心悸规则分析时,将支持度设置为≥20%,置信度≥0.9,展示3组不同支持度的常用药物组合(见表5、图6)。

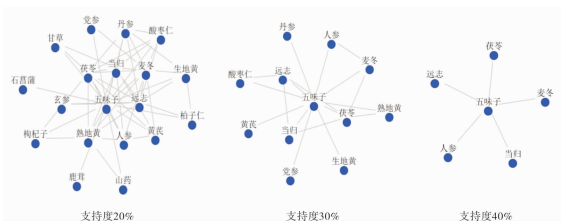


图6 含五味子中成药治疗心悸核心药物组合网络

表5 含五味子中成药治疗心悸核心药物组合

Table with 3 columns: 编号 (Number), 药物模式 (Drug Mode), 出现频度 (Occurrence Frequency). Lists 8 combinations of drugs like 麦冬, 人参, 茯苓, etc., with their frequencies.

Table with 3 columns: 编号 (Number), 药物模式 (Drug Mode), 出现频度 (Occurrence Frequency). Lists 9 combinations of drugs like 当归, 茯苓, 五味子, etc., with their frequencies.

2.3.3 健忘用药高频核心组合分析

含五味子治疗心悸的成药方共有59个,五味子治疗健忘规则分析时,将支持度设置为≥20%,置信度≥0.9,展示3组不同支持度的常用药物组合(见表6、图7)。

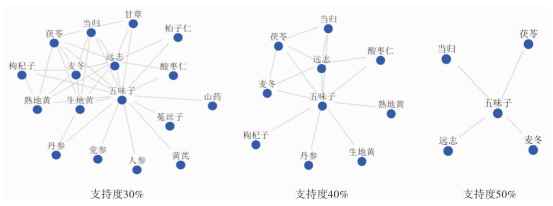


图7 含五味子中成药治疗健忘核心药物组合网络

表6 含五味子中成药治疗健忘核心药物组合

Table with 3 columns: 序号 (Serial Number), 药物模式 (Drug Mode), 出现频度 (Occurrence Frequency). Lists 15 combinations of drugs like 远志, 五味子, 茯苓, etc., with their frequencies.

2.4 基于熵方法的新方分析

根据以上分析的代表疾病成方剂数量、结合经验判断和不同参数提取出数据的预读,选择相关系数为8,惩罚系数为3,进行无监督熵层次聚类分析,提取组合,挖掘得到可聚类成治疗不寐、心悸、健忘的新处方各5个(见表7)。

表7 基于熵层次聚集的治疗不寐、心悸、健忘候选新方

Table with 2 columns: 疾病 (Disease), 候选新处方 (Candidate New Prescription). Lists 5 candidate prescriptions for insomnia, palpitations, and memory loss.

	2	鹿茸,肉苁蓉,芡实,海马
心悸	3	黄芪,当归,肉桂,远志,玄参
	4	天冬,甘草,水蛭,桔梗,石菖蒲
	5	熟地黄,山药,泽泻,鹿茸,枸杞子
	1	补骨脂,巴戟天,川牛膝,桑寄生
	2	山药,菟丝子,肉苁蓉,麦冬,朱砂
健忘	3	黄柏,陈皮,红花,黄芪,甘草,肉桂
	4	木香,车前子,木瓜,巴戟天,泽泻,桑寄生
	5	黄芪,甘草,白术,党参,远志,玄参,石菖蒲,柏子仁

3 讨论

五味子作为药食同源的中药,收录于《中国药典》和保健食品名单,且已有上千年的药用和食用历史^[11],它具有收敛肺气而滋肾水,益气补虚,强阴涩精,止嗽定喘,宁心除烦等功效。现代药理研究也明确了五味子对中枢神经、心血管、呼吸、消化、免疫、造血等系统皆有广泛作用,近年来常应用于治疗失眠焦虑、神经衰弱、心律失常、肝损伤、肺部及上呼吸道感染、肿瘤等疾病的治疗^[12]。本研究中含五味子中成药主治的中医疾病包括不寐、眩晕、心悸、健忘、咳嗽、阳痿等,也与五味子临床实际应用基本吻合。

五味子常与养阴温阳、养血益气、养心安神、止咳化痰平喘类药物联用,其中使用频率最高的是补虚、安神类药物,如远志、茯苓、麦冬、当归、熟地黄、人参、黄芪等,此组合源于《万病回春》状元丸加减方。由此可见,五味子所涉及的中成药以滋肾宁心、安神益智、双补气血为主。与补阴药(熟地黄)合用可滋补肺肾、宁心安神,两药配伍构成的中成药有七味都气丸、天王补心丸等;五味子与熟地黄配伍具有止咳、镇静、抗衰老、益智、改善认知功能及保护神经的作用^[13]。五味子与补气(黄芪/甘草)药合用,具有健脾益气、敛肺止咳之功效。五味子除了以上所述的药理作用外,还有保肝、调脂的作用^[14],三药配伍构成复方黄芪,旨在发挥其补中益气、扶正固本之功效。此方中,五味子辅于黄芪以扶正益气;甘草在协助黄芪、北五味子发挥益气作用的同时,还起到调和药性、引药入经的作用。有研究证实复方黄芪提取物能够提高免疫功能低下人群的抗氧化能力^[15],可为其强身健体的保健功效提供理论基础。

基于以上分析,从含五味子中成药主治疾病中选择了不寐、心悸、健忘为例进行了深入的分析。选择三者的原因主要包括3个方面;其一为证候频次最高的是心神不宁证;其二是与心神不宁证密切相关的疾病频次较高;其三:三类病症常与中枢和心血管系统密切相关,故尤其具有重要的临床意义。本研究选取20%-50%范围内的支持度,旨以确保核心组合的提取,既能清晰的展示与五味子配伍的共性

规律,又可较好的把握个性特征,不失是一种有效的研究方法。

不寐、心悸、健忘虽是3种病症,但也存在内在联系。心主血脉和神明,五脏六腑总归于心,神清则心安,失静则心烦,不寐之症,虽关乎脑,实则在心;精藏于肾,精能生髓,“髓而成脑”,髓精亏损,精不足,则脑失所养,便致失眠多梦、健忘迟钝、头晕萎靡等症状,多以补虚安神为主要治则,兼以活血、清热、平肝、理气、收涩、开窍组方入药。肾阴不足,不能上制心火;肾阳亏虚,心阳失于温煦,亦可发为心悸;心为脾之母藏,脾为气血生化之源,心病及脾,脾损累心,母子同病,脾胃虚弱无以化生气血,气血不足难以养心可致心悸,故扶正补虚和养心通阳是治疗心悸患者的标本兼顾之道。健忘多由心脾气血两虚、肾精不足、瘀痰内阻所致,伴有心悸不寐、精神萎靡、食欲不振等症,常以补脾益气、滋阴补血、补益心肾、补肾填精、祛痰化瘀辨证论治。由此可见,不寐、心悸、健忘常始于心肾不交,心火不能下降于肾而独亢,肾水不能上济于心而凝聚,遂即心肾失交,五脏不通,故滋生病症。从含五味子的成方制剂治疗不寐、心悸、健忘的药物组合网络可以看出,三者的核心组合相似度极高;不寐和健忘主要与中枢系统和大脑皮层记忆功能相关,心悸主要与心血管相关,三者发病部位虽是侧重于心与脑,但三者病症皆可源于肾,病机可谓相似,多为气血亏虚、肾精不足、阴阳失调所致,常以双补气血、滋阴补阳固精、益智安神之法辨证施治。这体现中医辨证施治之精髓的同时,也为“心脑同治”、“异病同治”理论提供了数据支撑,亦为临床用药的配伍规律提供了有效的策略。

应用熵层次聚类方法分析得到治疗不寐、心悸、健忘的新处方,是根据对应不同病症的中成药中药物之间得关联性进一步计算而得,是发现隐性组合和潜在新方的一种方法^[16]。有的药味在原中成药中出现的频率并不高,但由于药物之间的高关联,表现出配伍的潜在关系,如治疗不寐的新方之一“鹿茸,熟地黄,鹿角胶,牛膝,桃仁”、治疗心悸的新方之一“鹿茸,肉苁蓉,芡实,海马”,治疗健忘的新方之一“补骨脂,巴戟天,川牛膝,桑寄生”,性味归经多为味甘、性温,肝、肾、心、脾经药材,多属于补阳固精、养血活血类药物,它们配伍组合的新方多具有补益肝肾、交通心肾之功,可用于治疗肾阳虚衰、气血不足、肝肾阴虚所致不寐、心悸、健忘等病症。这些候选新方是基于《中药成方制剂》的数据,运用中医传承辅助平台系统集成的关联算法,计算衍化后,不同于320首原本含五味子成方制剂的组成。

综上所述,本研究从整体到个案的角度,揭示出

《中药成方制剂》中含五味子中成药的用药特点及其配伍规律,对中医药的理论研究及临床应用具有一定参考价值和现实意义。基于“中医传承辅助平台”系统挖掘了隐性知识和潜在新方,为临床治疗和新药开发提供了一定的指导和有益的线索,但其合理性还需要通过溯本追源、中医判读、实验研究、临床验证等过程进一步研究,才能更得以彰显其临床价值。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:3-384
- [2] 安莉萍. 五味子质量控制及血清药化学研究[D]. 南京中医药大学,2014.
- [3] 杨洪军,申丹,唐仕欢,等. 方药纵横——中成药制剂用药规律分析. 北京:人民卫生出版社,2014:6
- [4] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等. 基于复杂系统熵方法的抗肺癆方剂组方规律研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(24):3368-3370.
- [5] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等. 证-熵-方——中医药研究的新领域[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(04):267-270.
- [6] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等. 基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J]. 世界科学技术(中医药现代化),2009,11(02):225-228.

- [7] 李瑞奇,王昭,杜志谦,罗石任,陈素华. 基于中医传承辅助系统的治疗颈椎病方剂用药规律分析[J]. 中医药导报,2016,22(01):10-13.
- [8] 龚廷贤. 万病回春. 北京:人民卫生出版社,1984. 95.
- [9] 张元素. 张元素医学全书[M]. 太原:陕西科学技术出版社,2012. 96.
- [10] 纪莉,张馨木,陈海燕,姜宏宇,王赞. 养阴镇静丸对小鼠睡眠的影响[J]. 中国老年学杂志,2011,31(07):1214-1215.
- [11] 肖炯昌,孙柏超,李先宽,等. 五味子用法用量特点本草考证[J/OL]. 中药材,2019(12):2979-2984[2020-03-18]. <https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2019.12.045>.
- [12] 罗运凤,高洁,柴艺汇,李文,秦忠,陈云志,蒋志滨. 五味子药理作用及临床应用研究进展[J]. 贵阳中医学院学报,2019,41(05):93-96.
- [13] 陈玉宝. 五味子一熟地黄配伍改善AD模型大鼠学习记忆及机制研究[D]. 西南大学,2018.
- [14] 白文宇,王厚恩,王冰瑶,等. 五味子化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中成药,2019,41(09):2177-2183.
- [15] 于春荣,董莹,王英诺,等. 复方黄芪提取物的体外抗氧化活性及活性物质含量测定[J]. 国际药学研究杂志,2019,46(06):479-484.
- [16] 范明. 数据挖掘原理与技术[M]. 北京:电子工业出版社,2012:325-330.

(责任编辑:刘鹤香)

(上接第38页)

- [9] 张乙川. 对丹参化学成分及临床药理的研究进展[J]. 中国医药指南,2015,13(11):214-215.
- [10] Xu M, Hao H, Jiang L, et al. In vitro inhibitory effects of ethanol extract of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) and its components on the catalytic activity of soluble epoxide hydrolase[J]. *Phytomedicine*, 2015,22(4):444-451.
- [11] 张伟涛,李德坤,岳洪水,等. 丹参水提取物成分的定性与半定量研究[J]. 中草药,2019,50(15):3598-3606.

- [12] 王静,董振华,芦波,等. 丹参活性成分及制剂在心血管病中的研究进展[J]. 时珍国医国药,2019,30(6):1453-1456.
- [13] 李亚辉,杨欣,冯俐,等. 基于网络药理学及分子对接分析丹参黄芪配伍治疗冠心病和心绞痛的活性成分及作用机制[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(22):2259-2265.
- [14] 郭龙,薛紫鲸,张丹,等. 丹参酮类成分治疗心脑血管疾病药理学研究进展[J]. 亚太传统医药,2019,15(2):190-192.

(责任编辑:刘培培)

基于网络药理学探讨女贞子抗骨质疏松的作用机制

李彦灵¹, 张冬冬¹, 吕明缙¹, 叶同生²

(1. 新乡医学院三全学院药学院, 河南 新乡 453000; 2. 河南省中医药研究院附属医院药剂科, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 基于网络药理学探讨中药女贞子抗骨质疏松的分子机制。**方法** 利用 ChemDraw Professional 15.1 软件绘制出各成分的化学式, 运用 Drugbank、TTD、SymMap 等数据库查找与骨质疏松(OP)相关的所有基因, 并通过 Enrichr 和 KAAS 数据库对筛选出的靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析研究其作用机制。**结果** 筛选后得到 29 个化合物和 140 个相应靶点, 其中关键靶点包括 ALOX-5、MAPK14、JUN、ADRB2 等 14 个, PPI 核心网络包含 14 个蛋白因子, 其中关键的有 TNF、IL-6R、ESR1 等。GO 功能富集分析得到 GO 数目 466 个 ($P < 0.05$), 其中生物过程(BP)条目 399 个, 细胞组成(MF)条目 54 个, 分子功能(CC)条目 13 个。KEGG 通路富集筛选得到 85 条信号通路 ($P < 0.05$), 涉及 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、AGE-RAGE 信号通路和 cAMP 信号通路等。**结论** 中药女贞子中的活性成分通过多成分、多靶点、多途径发挥其抗骨质疏松作用, 这可以给深入研究女贞子有效成分抗骨质疏松的作用机制提供新的线索与证据。

关键词: 女贞子; 中药; 网络药理学; 骨质疏松; 靶点
中图分类号: R961

Research on molecular mechanism of Fructus Ligustri Lucidi against osteoporosis based on network pharmacology

LI Yan-ling¹, ZHANG Dong-dong¹, LV Ming-ti¹, YE Tong-sheng²

(1. School of Pharmacy, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000; 2. Pharmacy Department, Affiliated Hospital of Henan Institute of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000)

Abstract: **Objective** To explore the molecular mechanism of Fructus Ligustri Lucidi (NZZ, Chinese abbreviation) against osteoporosis (OP) based on network pharmacology. **Methods** ChemDraw Professional 15.1 software and Molinspiration Smiles database were used to draw the chemical formulas of the components. The active ingredients and related target proteins of NZZ were searched in TCMSD database, Drugbank, TTD, SymMap and other databases. GO enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were carried out on the selected target through Enrichr and KAAS databases, and the mechanism was studied. **Results** 29 compounds and 140 corresponding targets were obtained after screening, including 14 key targets and 14 protein factors in PPI core network, among which TNF, IL-6R and ESR1 were the key ones. The number of GO was 466 ($P < 0.05$), including 399 items of biological process (BP), 54 items of cell composition (MF) and 13 items of molecular function (CC). KEGG pathway enrichment analysis resulted in 85 signaling pathways ($P < 0.05$), including IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway and cAMP signaling pathway. **Conclusion** The active ingredients of NZZ exert their anti-OP effects through multi-component, multi-target and multi-way, which can provide new clues and evidence for further study on the anti-OP mechanism of the active ingredients.

Key words: Fructus Ligustri Lucidi; traditional Chinese medicine; network pharmacology; osteoporosis; target

Osteoporosis(OP) is a metabolic osteopathy characterized by abnormal bone mass and bone tissue microstructures. Its mechanism is very complex and involves a lot of seemingly unrelated pathogenesis. OP occurs in both genders and all ages, but mostly in postmenopausal women and middle-aged and elderly men. It's characterized by being painful and easy to fracture.

OP can be divided into primary and secondary, which affects more than 200 million people in the world and greatly increases the proportion of human abnormal death. [1-3]

As the fruit of Ligustrum lucidum Ait., NZZ is well known by people with its good anti-OP ingredients. In addition, NZZ is rich in active ingredients which are anti-inflammatory, anti-tumor, hypolipidem-

ic, hypoglycemic and immunomodulatory^[4-6]. In recent years, it has gradually attracted the interest of clinical researchers on the anti-OP mechanism of NZZ, and the research on chemical constituents and pharmacological effects of NZZ has been increasing in China^[7,8]. Regrettably, although the research on anti-OP targets seems to be endless, there is still no target or drug that can cure anti-OP completely. The number of drugs used to treat OP clinically is not optimistic, and its adverse reactions are serious. Therefore, the pathogenesis and target therapy of OP need to be further studied.

In order to understand the anti-OP mechanism of NZZ, based on systematic pharmacology and network pharmacology, the possible anti-OP targets and related genes of NZZ were obtained, the relationship between components and targets was obtained through target-component interaction network, and the core targets were identified through protein-protein interaction (PPI) network. Finally, the paths and potential mechanisms of NZZ were analyzed by pathology and physiology.

1 MATERIALS AND METHODS

1.1 Relevant Data Collection

All known active ingredients of NZZ were obtained on the database and analysis platform of systematic pharmacology of traditional Chinese medicine (<http://lsp.nwu.edu.cn/>, TCMSIP). According to the requirement of TCMSIP for Chinese medicines with high utilization value, eligible compounds were screened from the above active ingredients. ChemDraw Professional 15.1 software was used to draw the chemical formulas of the selected components and save them in smiles format. The saved smiles format was imported into Molinspiration Smiles (<https://www.molinspiration.com>) database and the qualified compounds were screened according to Linpinski's five-fold rule. Disease information in TCMSIP database comes from TTD database and harmGKB database, which can be queried and downloaded. Moreover, the special value of the database is that it provides pharmacokinetic information for each compound. Users can select compounds with good drug-like and ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion) characteristics for further research.

1.2 Target Prediction and Constructing Compo-

nent-Target Network

Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>) database was used to predict the active targets of the above active ingredients. Cytoscape 3.6.1 software was applied to construct protein-protein (PPI) and component-target interaction networks. Target protein molecules were represented by "nodes" and inter-relationships by "edges". With excellent visual interface, the interaction between components and targets could be clearly displayed, which was the most trustworthy software at present.

1.3 Retrieving OP Targets Used in Clinical Therapy

With "OP" as the key word, TTD (<http://bid.nus.edu.sg/BIDD-Databases/TTD/TTD.asp>) database and DrugBank (<http://www.drugbank.ca>) database were used to search and screen known OP-related targets, and the corresponding gene names were found in UniProt database.

1.4 GO Enrichment Analysis

The obtained targets of compounds were imported into the Enrichr gene enrichment database (<http://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr/>, Enrichr). Several GO items were obtained ($P < 0.05$), including biological process (BP), cellular component (MF) and molecular function (CC).

1.5 KEGG Pathway Analysis

KEGG automatic annotation database (<https://www.kegg.jp/blastkoala/>, KAAS) was used to analyze the obtained targets and obtain OP-related signaling pathways ($P < 0.05$).

2 RESULTS AND DISCUSSION

2.1 Active constituents of NZZ

By TCMSIP database, 119 active ingredients of NZZ were obtained. According to the requirement of TCMSIP for Chinese medicines with high utilization value, 34 active ingredients were screened out from 119 ones according to the principle of negative logarithmic value of lipid-water partition coefficient ($-\lg(P) > 1.3013$) and class DL (> 0.18). By Molinspiration Smiles database and Linpinski's five-fold rule, 29 components including salidroside, daidzein, luteolin, quercetin, kaempferol and hydroxy tyrosine were obtained.

TABLE 1 Linpiniski Five Screening Components of NZZ

Ingredients	-LogP ≤5	M mass 160-480	Hbond acceptor ≤10	Hbond donor ≤5
salidroside	FIT	FIT	FIT	FIT
daidzein	FIT	FIT	FIT	FIT
lucidumosiide D_qt	FIT	FIT	FIT	FIT
luteolin	FIT	FIT	FIT	FIT
apigenin	FIT	FIT	FIT	FIT
quercetin	FIT	FIT	FIT	FIT
kaempferol	FIT	FIT	FIT	FIT
vomifoliol	FIT	FIT	FIT	FIT
eugenol	FIT	FIT	FIT	FIT
(-)-nopinene	FIT	FIT	FIT	FIT
hydroxytyrosol	FIT	FIT	FIT	FIT
sinapyl alcohol	FIT	FIT	FIT	FIT
l-bornyl acetate	FIT	FIT	FIT	FIT
(R)-linalool	FIT	FIT	FIT	FIT
caffeic acid	FIT	FIT	FIT	FIT
L-Limonen	FIT	FIT	FIT	FIT
(-)-Borneol	FIT	FIT	FIT	FIT
methylcinnamate	FIT	FIT	FIT	FIT
coniferol	FIT	FIT	FIT	FIT
(-)-Olivir	FIT	FIT	FIT	FIT
damascenone	FIT	FIT	FIT	FIT
alpha-L-Rhamnose	FIT	FIT	FIT	FIT
taxifolin	FIT	FIT	FIT	FIT
ketologanin_qt	FIT	FIT	FIT	FIT
oleoside dimethyl ester_qt	FIT	FIT	FIT	FIT
alpha-Methyl-d-galactoside	FIT	FIT	FIT	FIT
eriodictyol	FIT	FIT	FIT	FIT
10-Hydroxyoleoside dimethyl ester_qt	FIT	FIT	FIT	FIT
dibutyl phthalate	FIT	FIT	FIT	FIT

2.2 Target Prediction and Network Graph Analysis

According to Swiss Target Prediction database, 14 OP-related targets were predicted, including estrogen receptor alpha (ESR1), prostaglandin G/H synthase 2 (PTGS2), and beta-2 adrenergic receptor (ADRB2). Using Cytoscape to construct PPI network and component-target interaction network, it was found that 140 PPI-related targets were mapped after 14 protein factors interacted. According to PPI enrichment P value; $< 1.0e-16$, three of the most interacting nodes were transcription factor AP-1 (JUN), mitogen-activated protein kinase 14 (MAPK14), and tumor necrosis factor. Necrosis factor receptor-related factor 6 (TRAF6), mitogen-activated protein kinase 8 (MAPK8) and ESR1 were the most potent factors. Component-target interaction network showed that 29 OP-related active

ingredients interacted with 14 gene targets. According to the effect, the target was arranged from strong to weak, in order of PTGS2, ADRB2, TNF, JUN, ESR1, ALOX5, IL6R, CYP1A2, etc.

TABLE 2 Predicted Targets for NZZ

Protein name	Uniprot ID	Gene symbol
Prostaglandin G/H synthase 2	P35354	PTGS2
Estrogen receptor I	P03372	ESR1
Beta-2 adrenergic receptor	P07550	ADRB2
Mitogen-activated protein kinase 14	Q16539	MAPK14
Arachidonate 5-lipoxygenase	P09917	ALOX5
CGMP-inhibited 3',5'-cyclic phosphodiesterase A	Q14432	PDE3A
C-C motif chemokine 2	P13500	CCL2
Cytochrome P450 1A2	P05177	CYP1A2
Collagen alpha-1(I) chain	P02452	COL1A1
Interleukin-6 receptor	P08887	IL6R
Stromelysin-1	P08254	MMP3
Tumor necrosis factor	P01375	TNF
Transcription factor AP-1	P05412	JUN
Interstitial collagenase	P03956	MMP1

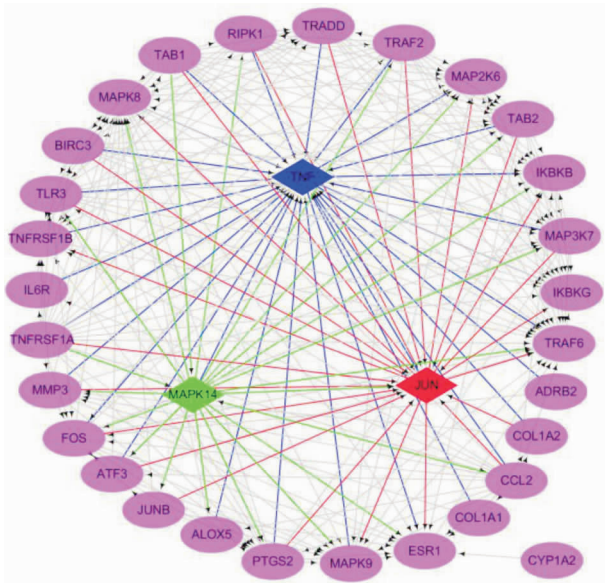


FIGURE 1 Protein-Protein Interaction Network (PPI)

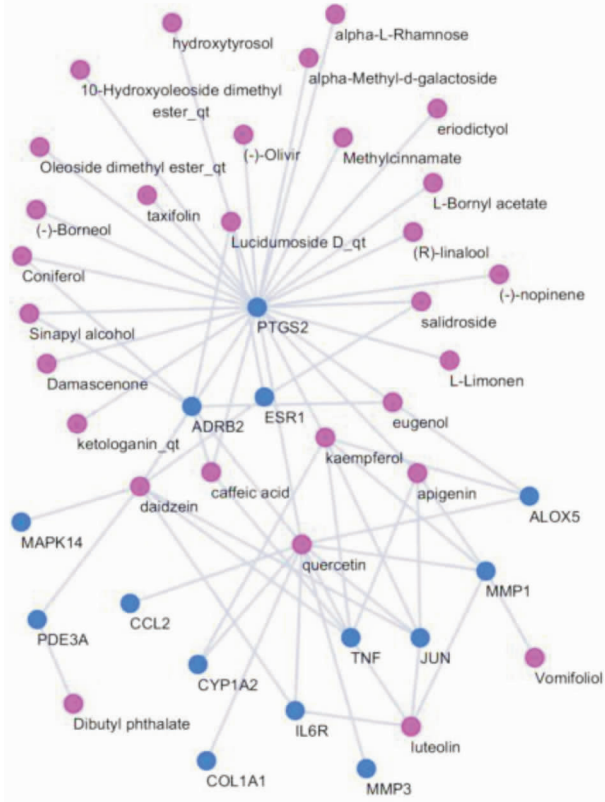


FIGURE 2 Components-Targets Interaction Network

2.3 Anti-OP Targets Used Clinically

With “osteoporosis” as the key word, TTD and DrugBank databases were used to search and screen the known OP-related targets, and find the corresponding gene names in UniProt database. 34 clinical targets for OP or related symptoms had been retrieved, including nuclear factor kappa B receptor activating factor ligand (RANKL), parathyroid hormone receptor (PTH1R), and WNTL signaling pathway.

2.4 The Intersection of NZZ Action Target and

Clinical Target

By comparing the targets of the active components of NZZ with the current anti-OP targets clinically, it was found that the targets of direct intersection (the same) were beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) and ESR1; the targets of intersection were prostaglandin G/H synthase 2 (PTGS2), tumor necrosis factor (TNF), interleukin receptor 6 (IL6R) and cGMP inhibition. There were four 3', 5'-cyclophosphodiesterase A (PDE3A); the non-intersecting targets were 3',5'-cyclophosphodiesterase A (PDE3A). There were eight mitogen-activated protein kinase 14 (MAPK14), arachidonate 5-lipoxygenase (ALOX5), transcription factor AP-1 (JUN), interstitial collagenase (MMP1), estrogen-1 (MMP3), C-C chemokine 2 (CCL2), collagen alpha-1 (I) chain (COL1A1) and cytochrome P450 1A2 (CYP1A2).

Gene Symbols of Clinical Targets		
CASR	HA	CTSK
PTGER2 *	WNTL	LTB4R
RANKL	PTK	STS
PGR	ITGB5	CNR2
SRC	ADR *	ESR1 *
VDR	DKK1	ODFR
ALPL	SOST	LIF
PTPRS	IL3R *	PDE7A *
PTH1R	IL5A3B *	ITGR
FDPS	HSD17B	ACV
CALCR	RUNX2	
TNFSF11 *	PTK2	

2.5 Results of GO Enrichment Analysis

With Enrichr database for GO enrichment analysis, 466 GO entries ($P < 0.05$) were obtained, of which 399 belonged to BP, including cytokine-mediated signaling pathway, positive regulation of cell differentiation, positive regulation of acute inflammatory response, intracellular estrogen receptor signaling pathway, positive regulation of MAPK cascade, positive regulation of protein serine/threonine kinase activity, and positive regulation of protein serine/threonine kinase activity. There were 21 key processes in the regulation of vitamin D biosynthesis process; there were 12 key functions for MF entry, such as oxidoreductase activity, metal endopeptidase activity, heme binding, DNA binding in transcription regulatory region, adrenergic receptor activity, and CC item 13, involving 11 key components, including cytoplasmic cavity, fibrous gel protein enriched granule, nuclear chromatin and endoplasmic reticulum cavity, etc. There were 54 key components of D.

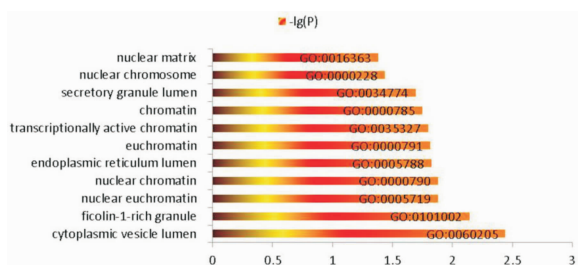


FIGURE 3 Cellular Component

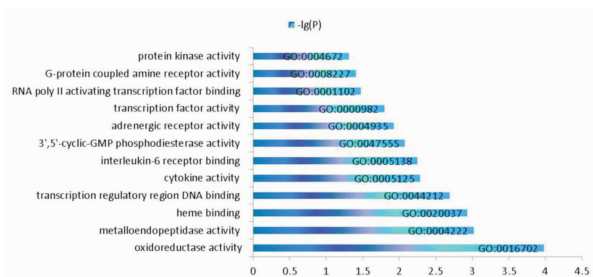


FIGURE 4 Molecular Functions

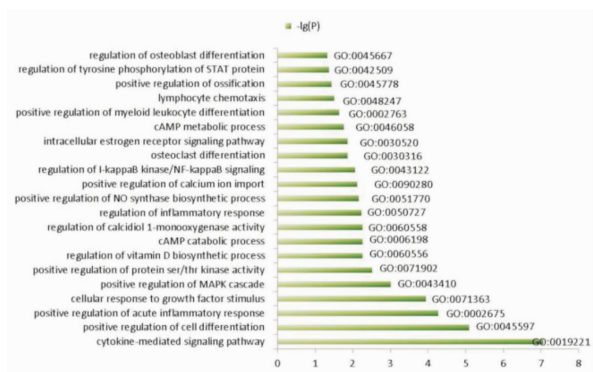


FIGURE 5 Biological Process

2.6 Results of KEGG Pathway Analysis

KEGG database was used to obtain 85 OP-related signaling pathways ($P < 0.05$), including interleukin 17 signaling pathway, tumor necrosis factor signaling pathway, rheumatoid arthritis pathway, advanced glycation end products and their receptors (AGE-RAGE) signaling pathway of diabetic complications, osteoclast differentiation, estrogen signaling pathway, cGMP-PKG signaling pathway, asthma, etc.

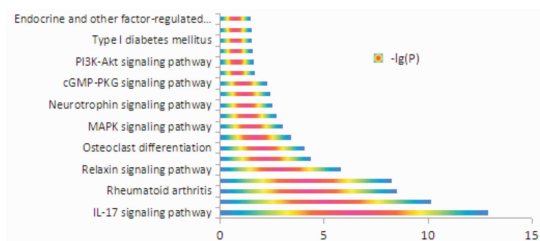


FIGURE 6 KEGG Pathway

TABLE 6 The Glossary Used in This Study

Abbreviation	Full form
NZZ	fructus ligustri lucidi
OP	osteoporosis
GO	gene ontology
KEGG	kyoto encyclopedia of genes and genomes
PPI	protein-protein interaction
TNF	tumor necrosis factor
IL-6R	human interleukin 6 receptor
ESR1	estrogen receptor 1
BP	biological process
MF	cell composition
CC	molecular function
IL-17	interleukin 17
AGE-RAGE	signaling pathway in diabetic complications
CAMP	cyclic adenosine monophosphate
TCM	traditional Chinese medicine
ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion
PTGS2	prostaglandin G/H synthase 2
ADRB2	beta-2 adrenergic receptor
JUN	transcription factor AP-1
MAPK14	mitogen-activated protein kinase 14
TRAF6	necrosis factor receptor-related factor 6
MAPK8	mitogen-activated protein kinase 8
ALOX5	arachidonate 5-lipoxygenase
CYP1A2	cytochrome P450 1A2
RANKL	nuclear factor kappa B receptor activating factor ligand
PTH1R	parathyroid hormone receptor
PDE3A	CGMP-inhibited 3',5'-cyclic phosphodiesterase A
MAPK14	mitogen-activated protein kinase 14
MMP1	interstitial collagenase
MMP3	stromelysin-1
CCL2	C-C motif chemokine 2
COL1A1	cytochrome P450 1A2
MAPK	mitogen-activated protein kinase
NF-κB	nuclear factor κB

3 DISCUSSION

Since human beings entered the post-genomic era, the research on gene function, gene medicine, bioinformatics and others has been an important direction. The mechanism of NZZ in the treatment of OP based on network pharmacology is the bioinformatics research in the post-genomic era.^[9-11]

The study above shows that NZZ has a very clear anti-OP effect, which is mainly reflected in the active ingredients of Luciferin D_{qt}, salidroside, quercetin, daidzein, Sinapyl alcohol, caffeic acid, Coniferol and eugenol which can act on ADRB2 and ESR1 receptors^[12-14]. Furthermore, previous studies have shown that estrogen receptors can express in all cells related to bone resorption and bone formation, especially when ESR1 receptor is inhibited, they can directly reduce the number of osteoclasts^[8,15-17].

Lei's research shows that endocrine and metabolic diseases (diabetes, hyperthyroidism, etc.), rheumatoid diseases (rheumatoid arthritis, etc.), hematological diseases (anemia, leukemia, etc.) and kidney diseases (renal failure, chronic nephritis, etc.) are all at risk of OP. However, it is interesting to note that NZZ may also have some therapeutic effects on secondary OP.^[18]

On the basis of PPI network and Components-Targets network, GO enrichment analysis was performed and compared with the clinical anti-OP targets. The results showed that NZZ could obviously act on osteoporosis and related diseases through ESR1, ADRB2 and PTGS2 targets. Moreover, it is gratifying that these targets are mutually and directly correspondent to salidroside and daidzein in NZZ.

Estrogen is an important factor to improve bone density and prevent bone loss after menopause. ESR (estrogen receptor) is found on the surface of human osteoblasts and osteoclasts, which are involved in estrogen signal transduction pathway. There are a lot of ADRB2 receptors in bone tissue, and by reducing their expression level, NF- κ B signaling pathway can be inhibited to treat OP. PTGS2 (or COX-2), which is abundant in inflammatory cells, can reduce inflammation by inhibiting IL-17 signaling pathway. Coincidentally, the conclusions above are consistent with the results of KEGG pathway analysis.

ACKNOWLEDGMENTS

This study is supported by scientific and technological innovation team (STD201602, New Drug Research and Development Scientific and Technological Innovation Team) in Sanquan College of Xinxiang Medical University.

REFERENCES:

- [1] Kastner M, Sawka A M, Hamid J, et al. A knowledge translation tool improved osteoporosis disease management in primary care: an interrupted time series analysis [J]. *Implement Sci*, 2014, 9: 109.
- [2] Kastner M, Sawka A, Thorpe K, et al. Evaluation of a clinical decision support tool for osteoporosis disease management: protocol for an interrupted time series design [J]. *Implement Sci*, 2011, 6: 77.
- [3] Chen B, Wang L, Li L, et al. Fructus Ligustri Lucidi in Osteoporosis: A review of its pharmacology, phytochemistry, pharmacokinetics and safety [J]. *Molecules*, 2017, 22(9).
- [4] Ngo Q T, Lee H S, Nguyen V T, et al. Chemical constituents from the fruits of *Ligustrum japonicum* and their inhibitory effects on T cell activation [J]. *Phytochemistry*, 2017, 141: 147-155.
- [5] Pang Z, Zhi-Yan Z, Wang W, et al. The advances in research on the pharmacological effects of Fructus Ligustri Lucidi [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 281873.
- [6] Pang Z, Zhi-Yan Z, Wang W, et al. The advances in research on the pharmacological effects of Fructus Ligustri Lucidi [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 281873.
- [7] Gan D, Xu X, Chen D, et al. Network pharmacology-based pharmacological mechanism of the Chinese medicine *Rhizoma drynariae* against osteoporosis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5700-5716.
- [8] Liu R H, Kang X, Xu L P, et al. Effects of the combined extracts of *Herba Epimedii* and *Fructus Ligustri Lucidi* on bone mineral content and bone turnover in osteoporotic rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 112.
- [9] Chen H S, Hutter C M, Mechanic L E, et al. Genetic simulation tools for post-genome wide association studies of complex diseases [J]. *Genet Epidemiol*, 2015, 39(1): 11-19.
- [10] Ouni E, Vertommen D, Amorim C A. The human ovary and future of fertility assessment in the post-genome era [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17).
- [11] Kang X, Li Z, Zhang W H, et al. Study on effect of combination of *Epimedii Folium* and *Ligustri Lucidi Fructus* on osteoporosis rats induced by retinoic acid [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2013, 38(23): 4124-4128.
- [12] Feng R, Ding F, Mi X H, et al. Protective effects of Ligustroflavone, an active compound from *Ligustrum lucidum*, on diabetes-induced osteoporosis in mice: a potential candidate as calcium-sensing receptor antagonist [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(2): 457-476.
- [13] Chen B, Wang L, Li L, et al. Fructus Ligustri Lucidi in osteoporosis: a review of its pharmacology, phytochemistry, pharmacokinetics and safety [J]. *Molecules*, 2017, 22(9).
- [14] Leung P C, Siu W S. Herbal treatment for osteoporosis: a current review [J]. *J Tradit Complement Med*, 2013, 3(2): 82-87.
- [15] Bukhari S, Hussain F, Thu H E, et al. Synergistic effects of combined therapy of curcumin and Fructus Ligustri Lucidi for treatment of osteoporosis: cellular and molecular evidence of enhanced bone formation [J]. *J Integr Med*, 2019, 17(1): 38-45.
- [16] Ramalho-Ferreira G, Faverani L P, Grossi-Oliveira G A, et al. Alveolar bone dynamics in osteoporotic rats treated with raloxifene or alendronate: confocal microscopy analysis [J]. *J Biomed Opt*, 2015, 20(3): 38003.
- [17] Song L, Xie X B, Peng L K, et al. Mechanism and treatment strategy of osteoporosis after transplantation [J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 280164.
- [18] Mm L, Z L, Wy G. Pathogenesis of secondary osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2018, 21(11): 1514-1520.

(责任编辑:马忠诚)

中西部贫困地区基层医疗机构便携式彩超评价分析

陈东明, 任维存, 马倩

(新乡医学院三全学院健康管理学院, 河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 调查和分析中西部贫困地区基层医疗机构对便携式彩超的整体评价, 为政府和医院配置彩超提供参考和建议。**方法** 使用自制问卷调查了解 52 家县、乡级医疗机构对现有共 60 台不同品牌便携式彩超服务利用、临床效果、创新功能和市场及售后 4 个维度的评价, 应用熵值法和回归分析对调查结果进行分析、测算。**结果** 1. 县、乡级机构对便携式彩超的整体评价结果分别为 77.12 和 62.82; 2. 县、乡级医疗机构中国产品牌便携式彩超整体评价结果和平均购置价格分别为进口品牌便携式彩超的 30.69%、68.99%—110.81% 和 38.61%、42.03%—115.06%; 3. 基于平均购置价格和使用年限调整后的县、乡级机构国产和进口品牌便携式彩超评价比分别为 1.25:1 和 1.15:1。**结论** 国产品牌便携式彩超的整体评价相对进口品牌总体较低, 但性价比高; 国产品牌便携式彩超生产企业需重点提升临床效果和自身的市场及售后服务能力, 以提高国产品牌便携式彩超在县级医疗机构的竞争力。

关键词: 中西部贫困地区; 基层医疗机构; 便携式彩超; 熵值法

中图分类号: R197.38

Evaluation and analysis of portable color ultrasound in primary medical institutions in poverty - stricken areas of central and western China

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

(School of Health Management, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000)

Abstract: **Objective** To investigate and analyze the evaluation on portable color ultrasound in primary medical institutions in poverty - stricken areas of central and western China, which can provide reference and recommendations for the government and hospitals to deploy portable color Doppler ultrasound. **Methods** In terms of current 60 brands of portable color Doppler ultrasound, a self - made questionnaire survey was used to learn about the evaluation from 52 county and township - level medical institutions on four dimensions - service utilization, clinical effects, innovative functions, market and after - sales. **Results** 1. The overall evaluation results on portable color ultrasound by county and township - level medical institutions were 77.12 and 62.82, respectively; 2. the overall evaluation results and average price were 38.61%, 42.03% - 115.06% and 30.69%, 68.99% - 110.81% of imported brand portable color ultrasound; 3. Based on the adjustment of the average purchase price and service life, the ratio of evaluation results of domestic and imported brands were 1.25:1 and 1.15:1, respectively. **Conclusions** The overall evaluation of domestic brand portable color Doppler ultrasound is generally lower than that of imported brands, but it is cost - effective; domestic manufacturers need to focus on improving the clinical effects, market and after - sales service so as to improve the competitiveness of domestic brands in county - level medical institutions.

Key words: poverty - stricken areas in central and western China; primary medical institutions; portable color ultrasound; entropy method

伴随着科学技术的不断进步和生活水平的提高, 便携式彩超在医院得到越来越广泛的应用^[1]。便携式彩超检查的引入提高了医院诊疗效率和服务质量, 但也带来诸如配置不合理、采购及运行维护成本高等问题^[2]。2014 年我国进口便携式彩超 86.56 万台, 花费 10.70 亿美元, 但整体数量仍然不足, 基

层医疗机构平均拥有便携式彩超数不足 1 台^[3]。同时, 国家卫计委出台的《乡镇卫生院服务能力标准(2018 年版)》要求加强便携式彩超在乡镇卫生院的配置。了解基层医疗机构的需求, 以实现便携式彩超的高效、低成本配置已成为亟待解决的重要问题。本文调查了解了我国中西部 4 个省 12 个贫困县的 52

收稿日期: 2020 - 05 - 31

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); 河南省高等学校重点科研项目(19B630017)。

作者简介: 陈东明, 男, 副教授, 硕士, 研究方向: 健康政策与法律、基层卫生管理, E-mail: 50156858@qq.com。

家县乡级医疗机构,对现有共 60 台不同品牌彩超的使用、效果、创新和售后四个维度的整体评价,并应用熵值法和回归分析对调查结果进行分析和测算,为政府和医院在贫困地区县乡级医疗机构高效配置便携式彩超提供参考和建议。

1 对象与方法

1.1 调查对象与方法

调查对象为我国中西部的河南、山西、陕西和云南 4 个省的 12 个贫困县的 52 家基层医疗机构,包括 21 家县级医院和 31 个乡镇卫生院。便携式彩超的服务利用数据来自于医院统计年报表和便携式彩超使用台账等资料。使用自制调查问卷调查便携式彩超管理和操作人员对现使用的全部不同品牌便携

式彩超(共 60 台)的服务利用、临床效果、创新功能和市场及售后 4 个方面的评价。共发放问卷 250 份,有效回收 240 份,有效回收率为 96%。

1.2 评价指标体系构建

从效率、效果和可持续角度,借鉴徐燕、耿劲松和何金露等^[4-6]建立的医疗彩超评价体系,构建了包括服务利用、临床效果、创新功能和市场及售后四个一级指标的便携式彩超评价体系。问卷中每个问题的答案均采用李斯特方法被设置为 5 个等级。为保证问卷内容可理解性可读性和信效度,问卷在初步编制后进行了包含 6 台便携式彩超的预测试。依据测试结果修改了部分问卷问题的叙述,最终形成包含 17 个二级指标的评价体系,具体见表 1。

表 1 便携式彩超评价指标体系

一级指标	二级指标	内涵*	Cronbach's α 系数
服务利用	故障率	年发生故障次数	0.906
	故障停机时间	一年内因发生故障导致的停机天数	
	操作便利性	操作彩超的便捷程度	
	维护便利性	日常维护的方便程度	
临床效果	功能满足	彩超功能满足医务人员和患者需求的程度	0.879
	结果准确性	医务人员对检查结果清晰、准确程度的评价	
	效果满意度	检查结果满意满足患者治疗需要的程度	
	耗材成本	对检查时所使用耗材价格的评价	
创新功能	数据存储	检查结果存储的容量和云功能等	0.925
	网络传输	网络连接的速度和功能的完善程度	
	数据远程调取	多台彩超间数据交换功能实现性和速度	
	数据自动分析	能否自动分析检查结果和分析结果的详细程度	
	故障自动预警	智能提前发现和预报故障的能力	
市场及售后	品牌知名度	彩超品牌的知晓度和口碑等	0.874
	推广力度	讲座、广告等宣传推广活动开展力度	
	售后服务响应	申请售后服务后厂家服务提供的响应速度	
	售后服务质量	售后服务对彩超故障、问题等的解决程度	

*注:均采用五级赋分法,依据从低到高度赋值为 1-5 分。

依据计算公式: $\alpha = (n/n - 1) (1 - \sum s_i^2/s_i^2)$,其中 α 为信度系数, n 为测验题目数, s_i^2 为每题各被试得分的方差, s_i^2 为所有被试所得总分的方差。问卷的总体 Cronbach's α 系数为 0.893,内容有效性指数为 0.86,均高于 0.8,信效度良好。

1.3 熵值法

熵值法是一种常用来的客观评价方法,能够将各指标间的差异传达给决策者^[7]。其基于指标信息量的大小确定权重,评价指标的离散程度越高则可以传输越多的信息,在评价中所占权重也越大,反之亦然。

设共有 m 台设备、 n 个评价指标, x_{ij} 表示第 j 项指标中的第 i 台彩超, y_{ij} 表示无量纲化指标值, e_j 表

示信息熵, d_j 表示冗余度, w_j 表示指标权重, S 为评价得分。则具体计算步骤为^[8]:

(1)分析和构建评价指标矩阵:

$$X = (x_{ij}) m \times n$$

(2)数据无量纲化处理:

$$y_{ij} = \frac{x'_{ij} - \min x'_{ij}}{\max x'_{ij} - \min x'_{ij}}$$

(3)依据熵值法的信息熵原理计算各度量值的离散度:

① 第 i 台彩超在第 j 项指标中占的比重为:

$$y'_{ij} = \frac{y_{ij}}{\sum_{i=1}^m y_{ij}}$$

② 计算信息熵和冗余度为:

$$e_j = -k \sum_{i=1}^m y_{ij}' \ln y_{ij}$$

$$d_j = 1 - e_j$$

③ 计算指标权重为:

$$w_j = \frac{d_j}{\sum_{i=1}^m d_j}, j = 1, 2, \dots, m$$

④ 计算单指标评价得分 S_j :

$$S_j = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m y_{ij} w_j$$

⑤ 整体评价得分 S 为:

$$S = \sum_{j=1}^n S_j$$

1.4 统计分析方法

使用 Excel 2016 软件进行数据录入和分析,采

用 SPSS20.0 软件对结果进行线性和非线性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息

调查的共 60 台不同品牌便携式彩超中迈瑞、开立和天惠华等中国产品牌便携式彩超 44 台(县级 19,乡级 25);东芝、通用和西门子等进口品牌便携式彩超 16 台(县级 10;乡级 6)。国产品牌便携式彩超中迈瑞品牌设备占比为 73.33%,平均购置价格相对最高为 23.06 万元;进口品牌便携式彩超中,通用品牌设备占比为 56.25%,平均购置价格相对最高的为西门子品牌设备(53.50 万元)。见表 2。

表 2 便携式彩超基本信息表

品牌类型	品牌	数量	平均购置价格(万元)	平均使用时间(年)	台均操作人数(人)	阳性检出率(%)
国产	迈瑞	25	23.06	5.00	2	69.80
	开立	8	18.34	3.25	2	75.38
	天惠华	4	7.85	1.50	2	71.50
	其他 1	7	14.36	4.14	3	66.14
进口	东芝	3	46.19	4.40	4	73.33
	通用	9	97.06	3.35	5	71.91
	西门子	2	153.50	3.45	5	75.00
	其他 2	2	98.50	4.25	2	69.00

*注:1.包括东软、祥生和澳思泰等;2.包括飞利浦和百胜。

2.2 评价指标权重计算

应用熵值法分析 60 台不同品牌便携式彩超评价调查结果,可得服务利用、临床效果、创新功能和市场及售后指标的权重系数分别为 0.3077、0.0909、0.4056 和 0.1958。具体至各县、乡级机构,

4 个维度的权重系数分别为 0.2526、0.2437、0.2785、0.2252 和 0.2138、0.1860、0.3916、0.2086。在二级评价指标方面,县、乡级机构中权重系数最大的指标分别为故障率和数据远程调取,权重系数最小的指标分别为推广力度和功能满足。见表 3。

表 3 评价指标权重系数

一级指标	权重系数			二级指标	权重系数		
	总体	县级	乡级		总体	县级	乡级
服务利用	0.3077	0.2526	0.2138	故障率	0.0434	0.0641	0.0331
				故障停机时间	0.0999	0.0634	0.1048
				操作便利性	0.0800	0.0621	0.0370
				维护便利性	0.0844	0.0630	0.0388
临床效果	0.0909	0.2437	0.1860	功能满足	0.0204	0.0596	0.0251
				结果准确性	0.0206	0.0618	0.0275
				效果满意度	0.0288	0.0626	0.0567
				耗材成本	0.0211	0.0597	0.0768
创新功能	0.4056	0.2785	0.3916	数据存储	0.0450	0.0581	0.0512
				网络传输	0.0399	0.0537	0.0471
				数据远程调取	0.0821	0.0513	0.1321
				数据自动分析	0.1204	0.0575	0.0536
市场及售后	0.1958	0.2252	0.2086	故障自动预警	0.1183	0.0579	0.1076
				品牌知名度	0.0571	0.0529	0.0478
				推广力度	0.0492	0.0482	0.0878
				售后服务响应	0.0479	0.0634	0.0439
				售后服务质量	0.0416	0.0607	0.0291

2.3 整体评价结果

中西部贫困地区基层医疗机构对现有共 60 台不同品牌便携式彩超的整体评价结果为 72.35(0 -

100),县、乡级机构的评价结果分别为 77.12 和 62.82。县级机构国产和进口品牌便携式彩超评价最高的维度分别为服务利用和临床效果;乡级机构国产

和进口品牌便携式彩超评价最高的维度分别为创新功能和服务利用。具体至各二级评价指标,县级机构国产品牌便携式彩超在故障率维度评价得分最高为 6.19,进口品牌便携式彩超在售后服务响应维度

评价得分最高为 6.04,均在推广力度维度评价得分最低;乡级机构国产和进口品牌便携式彩超均在故障停机时间维度评价得分最高,在功能满足维度评价得分最低。见表 4。

表 4 便携式彩超二级指标评价结果

一级指标	二级指标	县级			乡级		
		总体	国产品牌	进口品牌	总体	国产品牌	进口品牌
服务利用	故障率(x1)	5.80	6.19	5.38	2.81	2.69	3.31
	故障停机时间(x2)	5.63	5.92	5.32	7.86	7.23	10.48
	操作便利性(x3)	5.28	5.25	5.32	2.81	2.70	3.24
	维护便利性(x4)	5.50	5.46	5.55	2.82	2.87	2.59
临床效果	功能满足(x5)	4.66	4.11	5.25	1.70	1.68	1.78
	结果准确性(x6)	5.18	4.80	5.59	2.04	2.01	2.17
	效果满意度(x7)	5.40	5.01	5.81	4.20	4.08	4.72
	耗材成本(x8)	4.69	4.38	5.01	5.70	5.68	5.76
创新功能	数据存储(x9)	4.31	4.36	4.26	3.84	3.84	3.84
	网络传输(x10)	3.34	3.31	3.36	2.36	2.26	2.75
	数据远程调取(x11)	2.88	2.74	3.03	5.54	5.28	6.60
	数据自动分析(x12)	4.16	3.83	4.52	3.02	2.79	4.02
	故障自动预警(x13)	4.24	4.15	4.34	4.86	4.59	5.98
市场及售后	品牌知名度(x14)	3.19	1.94	4.53	3.39	3.39	3.39
	推广力度(x15)	2.32	1.77	2.92	4.63	4.57	4.88
	售后服务响应(x16)	5.61	5.21	6.04	3.08	2.99	3.48
	售后服务质量(x17)	4.92	4.65	5.20	2.16	2.18	2.06
合计	—	77.12	73.09	81.44	62.82	60.84	71.04

2.4 基于购置价格和使用年限的调整后评价结果

设 Y1、Y2、Y3、Y4 分别为乡、县级医疗机构中国产便携式彩超与进口便携式彩超的平均购置价格和使用年限之比。可得乡、县级医疗机构国产便携式彩超平均价格占进口便携式彩超平均购置价格比例 Y1、Y2 分别为 38.61% 和 30.69%;平均使用年限的比例 Y3、Y4 分别为 118.61% 和 90.88%。县级机构国产品牌便携式彩超 17 个二级指标的评价结果占进口品牌相应指标评价结果的比例为 42.03%—115.06%;乡级机构中评价结果的比例为 68.99%—110.81%,均高于平均购置价格之比。见图 1。

设便携式彩超的熵值法评价结果、购置价格和使用年限分别为 X、Y、Z,应用线性和曲线回归对彩超三个指标间的关系进行拟合。县级和乡级机构便携式彩超的拟合方程中自变量的 P 值均小于 0.05, R2 分别为 0.741、0.815、0.779 和 0.979,拟合优度良好。

将县、乡级机构进口便携式彩超的平均购置价格 80.50、58.00 万元和使用年限 3.43、5.67 年带入拟合方程 1 和 3,可得调整后的县、乡级机构国产便携式彩超评价结果分别为 99.32 和 79.68,均高于进口便携式彩超 79.39 和 71.15 的评价结果。见表 5。

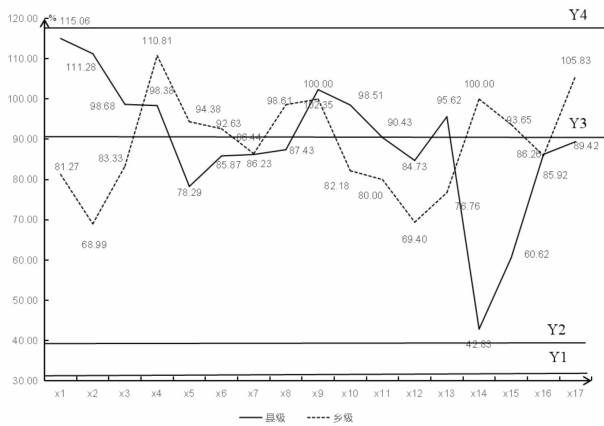


图 1 国产品牌彩超指标评价结果占进口品牌彩超相应指标结果比例

表5 基于购置价格和使用年限调整的评价结果

指标	县级						乡级					
	国产			进口			国产			进口		
	价格	年限	常数	价格	年限	常数	价格	年限	常数	价格	年限	常数
β	0.890	-42.780	4599.57	0.166	-0.088	3.708	0.503	-1.94	61.211	0.299	-9.442	107.197
t	5.965	2.437	-3.926	2.858	-2.26	12.416	2.345	-7.015	17.064	3.931	-10.487	14.604
p	0.023	0.001	<0.001	0.016	0.045	<0.001	0.028	<0.001	<0.001	0.029	0.002	0.001
R^2	0.741			0.815			0.779			0.979		
拟合方程	$1. \chi^2 = 0.89Y^2 - 42.78Z^2$			$2. LnX - 0.166LnY - 0.088LnZ$			$3. X = 0.503Y - 1.94Z$			$4. X = 0.299Y - 9.422Z$		
X0	+4599.57			+3.758			+61.211			+107.197		
	99.32			79.68			79.39			71.15		

3 讨论

3.1 便携式彩超总体评价尚存在提升空间

便携式彩超在医院中应用广泛且价值巨大^[9],但本文分析显示中西部贫困地区基层医疗卫生机构对现有不同品牌便携式彩超的整体评价为72.35,存在较大提升空间。现有便携式彩超设备及生产企业在设备创新功能和市场及售后服务维度失分较多,这与王欣^[10]等人的研究结果相同。便携式彩超生产厂家应加强对售后人员的专业技能培训,优化服务态度,并且加强新型设备功能的整合、研发,满足群众多样化需求;政府和医院应优化便携式彩超的配置,提高便携式彩超使用率,促进优质便携式彩超均等化分布和共享。

3.2 国产品牌便携式彩超具有更优性价比

县、乡级医疗机构国产与进口品牌便携式彩超的各维度评价结果之比为42.03%—115.06%,高于38.61%的平均价格之比。基于设备购置价格和使用年限现状,调整后的县、乡级国产和进口品牌便携式彩超评价结果之比分别为1.25:1和1.15:1,国产品牌便携式彩超具有更优性价比。同时,研究发现国产与进口品牌便携式彩超在临床效果和创新功能方面存在较大差距,与徐燕^[4]等人国产便携式彩超的技术水平可以满足三级以下医院的需要相一致。基于国产品牌便携式彩超的性价比优势和功能可满足性,可以考虑促进其在基层医疗机构的优先配置。

3.3 国产品牌县级机构竞争力有待加强

县、级医疗机构间国产和进口品牌便携式彩超的配置数量比分别为1.9:1和4.17:1,且县级机构国产品牌便携式彩超的平均使用年限高于进口品牌便携式彩超。县级医疗机构更高的技术、服务定

位对便携式彩超性能提出了较高要求,目前国产便携式彩超已基本具备进口便携式彩超的功能,但在技术上尚存在一些不足,质量与系统可靠性方面还有待提高^[11]。便携式彩超生产企业应重点抓住“数字化”机遇,通过创新提升云存储、数据互传等功能来提高综合竞争力;政府和医院需加大对高性能便携式彩超研发的支持,推进国产便携式彩超的创新提升,并实现产业化,逐步推进其在县级医疗机构的配置。

参考文献:

- [1] 陈俊. G公司彩超设备市场营销策略优化研究[D]. 上海:上海外国语大学,2020.
- [2] 曹亚娜,王洁,耿寅,等. 国家卫生计生委预算管理医院医疗彩超配置现状分析[J]. 中国卫生经济,2017,36(02):48-51.
- [3] 中国产业研究报告网. 2018-2024年中国彩超彩超市场深度调查与产业竞争格局报告[R]. 北京,2018.
- [4] 徐燕. 国产医疗彩超的评价要点[J]. 医疗装备,2019,32(06):74-75.
- [5] 耿劲松,陈英耀,吴博生,等. 省级大型医用设备配置管理政策的定性分析[J]. 中国医院管理,2016,36(01):28-30.
- [6] 何金露,陶红兵,喻文茜,金莉. 基层医疗机构彩超配置和利用现状研究:以深圳市福田区社区健康服务中心为例[J]. 中国卫生资源,2017,20(05):418-421.
- [7] 车晴,史弘宇,靳保剑. 基于熵值法的山东省健康水平综合评价研究[J]. 中国新通信,2020,22(10):235.
- [8] 王新红,李世婷. 基于改进熵值法的中国制造业创新驱动能力评价研究[J]. 商业研究,2017,6(01):27-33.
- [9] 陈英耀,耿劲松,吴博生,等. 我国大型医用设备配置管理政策的评价与建议[J]. 中国医院管理,2016,36(01):31-34.
- [10] 王欣. 基于用户视角的医疗彩超售后满意度评价模型的构建[J]. 中国医疗装备,2019,34(09):140-142.
- [11] 袁怡,丁明跃,谢斌. 某省三甲医院超声诊断彩超的分析与比较[J]. 医疗卫生装备,2014,35(03):49-51.

(责任编辑:陈圆圆)

【教育创新研究】

“虚拟病人”教学方法在临床思维训练课程中的应用

臧建新, 孙允芹

(新乡医学院三全学院临床学院, 河南 新乡 453002)

摘要: **目的** 强化临床思维训练,提升临床思维能力。**方法** 选取临床医学专业学生为研究对象,对照组给予传统课堂授课,试验组采用“虚拟病人”教学方法。**结果** 对比两组实践技能考核成绩及学生主观评价均有显著性差异($P < 0.05$)。**结论** 利用虚拟病人软件实现“在线模拟诊疗”来训练学生临床思维能力,能有效提高学生临床思维能力。

关键词: 虚拟病人;临床思维;训练课程

中图分类号: G642.3

Application of “virtual patient” teaching method in clinical thinking training course

ZANG Jian-xin, SUN Yun-qin

(Clinical School, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453002)

Abstract: **Objective** To strengthen clinical thinking training and improve clinical thinking ability. **Methods** Students majoring in clinical medicine were selected as the research group and given “virtual patient” teaching method, which was compared with the control group with traditional teaching. **Results** There were significant differences between the two groups in the performance of practical skill assessment and the subjective evaluation from students ($P < 0.05$). **Conclusion** It can effectively improve the clinical thinking of students to employ virtual patient software to realize “online simulation diagnosis and treatment”.

Key words: virtual patient; clinical thinking; training courses

随着现代教育技术和网络技术的不断发展,信息化教学已延伸到虚拟情景模拟教学^[1]。虚拟病人软件(virtual patient, VP)是一种用于模拟真实临床场景的电脑程序,该程序基于计算机模拟病例,学生通过与计算机的交互式应答,获取虚拟病人的病史、体格检查和辅助检查,并做出临床诊断和处置。主要目的在于培养学生的临床思维能力,即考查学生随着时间的推移、疾病的发展、治疗场景的变化进行诊断或治疗的能力^[2]。本实验研究的目的是在利用虚拟病人软件中的多个临床案例,结合移动端、电脑端在线自主练习手段,通过教师的引导、答疑和反馈,训练临床思维,强化诊断和鉴别诊断的能力,培养和指导学生尽早掌握科学的临床思维方法,并最终提高学生临床技能能力。

1 研究对象及方法

1.1 研究对象

选取新乡医学院三全学院120名本科2017级临床医学专业学生为研究对象。随机抽出60名学生为对照组,另60名为研究组,两组在学习成绩、年

龄、智力、综合考核等方面无显著性差异。以培养学生临床思维能力为目标的临床思维训练课程作为授课内容,两组选用统一教材,课堂授课教师、教学进度、教学设备一致,课程均为40课时。

1.2 研究方法

对照组:采用传统课堂授课形式,以临床病例导入课程,病例包含了病人的症状、体征、实验室检查、既往史、个人史、家族史等相关信息。教师提出问题,学生分组讨论后给出结论,教师总结的方式进行临床思维课程训练。讨论肺癌、慢性阻塞性肺疾病急性发作、支气管炎、右肺结核、甲状腺结节、食道癌、急性十二指肠溃疡穿孔、慢性阑尾炎、急性胆总管囊肿、急性肾盂肾炎等10个病例,共40课时。

研究组:采用“虚拟病人”教学方法。首先,教师介绍虚拟病人软件的研发背景、主要功能及用法。教师选择一个公开病例进行现场演示,逐个板块讲解操作方法,让学生练习、熟悉软件的使用方法,直至学生将操作流程完全掌握。然后让学生使用虚拟病人软件,练习肺癌、慢性阻塞性肺病急性发作等10个病例。在练习过程中允许学生查阅资料,并与

收稿日期:2020-06-19

基金项目:2018年第二批教育部产学合作协同育人项目(201802333010);2019年河南省医学教育研究项目(Wjlx2019119)。

作者简介:臧建新,女,副教授、主治医师,硕士,研究方向:临床思维培养、虚拟仿真教学;E-mail:22069892@qq.com。

同伴讨论。练习完成后,系统会自动给出参考答案,软件将自动生成个人评估报告和班级评估报告,供学生自省和授课教师参考,教师现场进行答疑指导。其中教师课堂授课、答疑 10 课时,学生自主使用虚拟软件练习 30 课时,共 40 课时。

1.3 教学效果评价

教学效果以临床思维考核和学生的主观评价两大内容作为评价标准。临床思维考核评估包括 8 个项目:问诊(病史采集)、体格检查、辅助检查、诊断、鉴别诊断、治疗计划、人文关怀、整体评价(岗位胜任力)。其中问诊为 20 分,诊断和治疗各为 15 分,其余每一项为 10 分,共 100 分。对 8 个项目进行综合评分,分为 3 个等级:60 分以下为不合格,61~84 分为合格,85~100 分为优秀。对比两组各项目合格率和优秀率的差异。

对学生的主观评价采用问卷调查的方式,测评学生对两种教学方法的满意度。调查问卷内容包括:创新学习形式、激发学习兴趣、加深对理论知识的理解、提高推理判断能力及临床思维能力等。接受调查的学生不记录真实姓名,并且强调问卷调查与考核成绩无关,以求得学生最真实的想法。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析及处理,计量资料结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;通过 χ^2 对计数资料进行检验,数据差异具有统计学意义 $P < 0.05$ 。

2 结果

临床思维考核成绩两组对比,研究组平均成绩(82.56±11.3)分,对照组平均成绩(77.37±14.88)分,两者比较有显著性差异($t = 2.32, F = 5.87, P < 0.05$),具体结果见表 1。学生对教学方法满意度调查中,两组在创新学习形式、激发学习兴趣、提高临床思维能力这三方面比较有显著性差异。结果表明,采用“虚拟病人”教学方法来培养学生的临床思维能力,在临床思维考核成绩及学生认可度上要优于传统教学方法。

表 1 学生对教学方法满意度的调查内容及结果(%)

项目	对照组	研究组	χ^2 值	P 值
创新学习形式	44.3	82.9	22.49	0.00
激发学习兴趣	51.4	70.0	5.06	0.02
加深对理论知识的理解	58.6	57.1	0.03	0.50
提高推理判断能力	48.6	52.9	0.26	0.37
提高临床思维能力	42.9	72.9	12.92	0.00

3 讨论

以“岗位胜任力”为导向的医学教育改革,提

出从院校教育阶段奠定基础,围绕培养目标,实现从知识传授、技术应用到临床能力、临床思维培养的转变^[3]。临床实践能力是临床医生最重要的基本功,而临床实践能力中最核心的部分就是临床思维能力。临床思维不同于临床技能,临床技能可通过在模型上反复训练得到提高,而临床思维不但要有坚实的理论基础,还需要在临床实践中通过接诊病人不断积累获得^[4]。当前,医学生临床思维能力的培养多集中在见习、实习阶段,以“师徒制”“传帮带”模式为主,主要通过参与分管床位、小班讲课、病案讨论、病例分析、查房和参加学术讲座等方式^[5]。

临床思维不是先天就有的,而是在临床实践中通过不断学习和积累获得的^[6]。传统的临床思维培养模式弊端表现在,学生在见习、实习阶段需要耗费大量时间和精力,从无数病人的实际案例中自我摸索和养成,因教学资源有限,时间有限,学生很难在此阶段取得良好的临床思维能力提升的效果。而临床诊断思维过程具有非常科学的逻辑性和一定的方法技巧,且需要反复训练和不断的强化。虚拟病人软件线上平台,包括手机、平板电脑等移动终端均可访问,大大突破了时间及空间限制,学生可以随时随地、自主、自由的练习,最大限度的利用碎片化时间巩固课堂学习效果,强化临床思维训练,提升临床思维能力。临床思维是临床决策的基础和前提,是医学生向临床医生角色转化的关键能力之一,也是培养可信赖的、有情怀的卓越医生的必修实践课程。

参考文献:

- [1] 狄海廷,董喜斌,李耀翔,等. 高校虚拟仿真实验教学资源的可持续发展机制研究[J]. 实验技术与管理,2018,35(05):236-238+242.
- [2] ALI M, HAN S C, BILAL H S M, et al. iCBLS: An interactive case-based learning system for medical education[J]. Int J Med Inform, 2018, 109:55-69.
- [3] 何雨晨,谢似平,罗雄,等. 虚拟仿真实验教学在临床思维训练中的应用[J]. 高校医学教学研究(电子版),2019,9(03):3-6.
- [4] 王满增,陈森,郭涛,等. 医学生临床思维现状调查[J]. 临床医药文献电子志,2020,7(30):169.
- [5] 龚洁,杨光耀,季湘年. 基于医学生临床思维培养的计算机模拟病例系统的现状与应用前景[J]. 医学教育研究与实践,2018,26(5):748.
- [6] 陈为,孙晓东,郭敏,等. 智慧医学教育形势下《临床思维与模拟诊疗》课程设计初探[J]. 智慧健康,2018,4(23):29-30.

(责任编辑:高姿)

新冠疫情期间线上多模态混合教学实践探究——以临床技能学课程为例

孙允芹, 衣志爽

(新乡医学院三全学院临床学院, 河南 新乡 453000)

摘要: 新冠肺炎疫情防控期间,为最大限度减少其对教学工作的影响,实现“停课不停教、停课不停学”的教学目标,各高校纷纷采取网络教学模式代替传统教学模式,来保障教学质量和效果。作者以新乡医学院三全学院“临床技能学”课程的网络教学实践为例,从教学平台的筛选、教学过程的具体实施和教学效果的评价等方面对网络教学进行详细的探析。经过5周的教学后,期中检测成绩及格率为87%,网络问卷调查也显示,学生对于8项指标满意度均高于90%,2项指标低于60%。网络教学模式在临床技能学课程的教学实施,促进了学生网络学习能力的提升,获得了学生的广泛认可,取得了良好的教学效果。同时教师也掌握了网络教学的技术和方法,为今后混合式教学模式的开展提供借鉴。

关键词: 疫情防控;临床技能学;网络教学;教学研究

中图分类号: G434

Exploration on online multimodal mixed teaching practice during COVID-19 epidemic——taking clinical skills course as an example

SUN Yun-qin, YI Zhi-shuang

(Clinical School, Sanquan College of Xinxiang Medical University, XinXiang, Henan 453000)

Abstract: During the prevention and control of the COVID-19 epidemic, colleges and universities have adopted online teaching models instead of traditional ones to ensure teaching quality and effect to minimize its impact and achieve the goal of “stopping classes without stopping teaching, and closing classes without stopping school”. Taking the network teaching practice of the “Clinical Skills” course in our school as an example, the network teaching was analyzed in detail from the aspects of the selection of teaching platform, the specific implementation of the teaching process and the evaluation of teaching effects. After teaching for 5 weeks, the passing rate of the mid-term test was 87%. The online questionnaire survey also showed that students’ satisfaction with 8 indicators higher than 90% and 2 lower than 60%. The implementation of the network teaching model in the teaching of clinical skills courses has promoted the improvement of students’ network learning ability, has been widely recognized by students, and achieved good teaching results. At the same time, teachers have also mastered the technology and methods of network teaching, which can provide reference for the development of mixed teaching mode in the future.

Key words: epidemic prevention and control; clinical skills; online teaching; teaching and research

在新冠肺炎疫情防控期间,为保障学校在延期开学期间的正常工作,各高校纷纷通过在线教育来实现“停课不停教、停课不停学”,充分发挥“互联网+教育”的优势作用^[1],积极开展形式多样的网络教学活动^[2-3]。新乡医学院三全学院“临床技能学”以培养学生熟练掌握和运用临床基本操作技能为目标,培养学生实践操作能力和理论知识应用能力。授课内容包含心电图实验教学、内科四大穿刺以及常见的外科操作技术等实训课程,该课程相较于理论知识的传授和学习更加注重学生的参与、实践和应用^[4]。因此,如何将临床技能实践课程网络教学和学习效果达到最优化是亟待解决的问题。作者根据课程特点,结合当前网络教

学的条件和我校学情分析结果,通过临床技能学线上教学实践,对网络教学过程中教师、学生以及教学平台等问题进行了探讨。

1 网络教学平台的筛选

疫情期间,各类网络教学平台及在线教育资源迅猛增长并各具特点^[5]。筛选出适用的网络教学平台是保障网络教学实施成功的前提和基础^[6]。经过反复实践、探讨、研究各平台提供的资源和数据支撑,学校最终确定以“雨课堂+QQ群直播+医学虚拟仿真教学实验平台”为主的混合式网络教学平台^[7]:①雨课堂:能全面覆盖课前-课中-课后的

收稿日期:2020-07-02

基金项目:河南省教育科学“十三五”规划课题“医教协同视域下医学生医德养成教育研究”(2017-JKGYB-0269);河南省新乡医学院三全学院教学改革课题“基于OBE的诊断学实验教学改革与探索”(201808)。

作者简介:孙允芹,女,助教,硕士,研究方向:医学教育, E-mail:810405792@qq.com。

每一个环节,教师将多元化的教学资源诸如微课、课件、习题及图片等推送到学生手机端,师生沟通及时反馈,实现课堂互动永不下线^[8]。②QQ群直播:该直播平台操作简单,对网速要求不高,直播课堂流畅度较高。学生使用QQ相较其他工具更普遍,不需额外下载APP且直播方式灵活多样,例如自由模式授课可多人同时与教师进行连线互动,实现小组讨论,学生也可在评论区实时互动,提高课堂学习效果;群课堂可自动生成课程回放供学生课后随时看、反复看,该方式灵活机动,满足各类学生泛在学习的需求。③医学虚拟仿真教学实验平台:该平台基本涵盖所有的医学实验课程,操作视频均由国内有影响力的医学院校提供,系统提供练习和考核两种模式,满足师生在实践课程中的网络教学要求^[9]。此外,我们还应用了EV录屏软件,对网络直播授课过程进行同步录制,此类视频为无法在线学习的学生提供学习资料,也可作为我校线上教学建设储备资源。

疫情期间,根据教学内容、教学设计、教学载体选择3种平台教授临床技能学,既符合教师教授过程,又符合学生认知过程,从课前、课中、课后解决线上授课的连贯性,同时兼顾平台的优缺点,采用互补互通,解决本门课程各阶段的教与学。雨课堂可以随时向学生推送各种学习资料、习题,并能实时反馈,这些功能是QQ无法实现的;而雨课堂直播对网速要求很高,经常卡断,QQ直播又完美的予以解决;最后医学虚拟仿真教学实验平台又解决了学生课后没法进行操作练习的问题。3种平台的综合运用打造了全方位、多角度的教学模式。

2 网络教学实施方案

临床技能学共10个教学周,40学时,其中心电图实验5周20学时,四大穿刺1周4学时,外科操作技术4周16学时,在疫情防控期间,为便于监管学生网络学习的过程和效果,课程以小班模式(约20人)采用混合式教学,包括课前、课中、课后3个阶段,每个阶段以教师、学生和师生之间的互动实施,并对每阶段的学习效果进行量化,形成性评价。(图1)

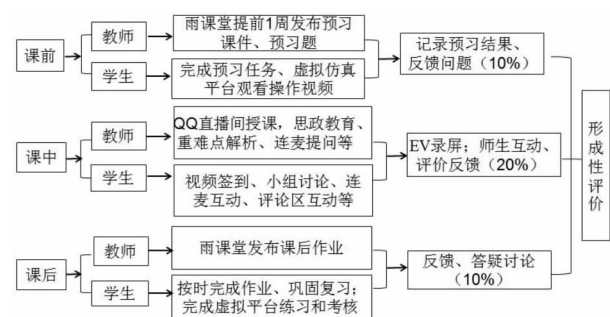


图1 疫情期间临床技能学网络教学实施方案图

2.1 课前学习活动

开课前,教师把电子版教材通过QQ群发至班级内,供学生提前下载学习;教师提前1周通过雨课堂将预习课件和预习题推送到学生手机端,雨课堂能够自动详实的记录学生的在线预习情况并实时反馈给授课教师,如有不懂之处学生可在页面下方点击不懂,或者直接页面下方提出疑问;学生实名登录后进入虚拟仿真教学实验平台观看实践技能操作视频,在规定时间内完成学习任务,并实时显示学习情况,平台将自动生成个人评估报告,供学员自省和授课教师参考。课前预习便于教师直播授课时更有侧重和针对性的进行讲解。

2.2 课中教学活动

2.2.1 上课签到

学生提前5分钟进入QQ直播间,自由模式下教师可同时连线多名学生进行视频签到,观察学生的上课状态,监督学生上课出勤率。

2.2.2 思政教育

课堂中融入思政元素,激励同学们在特殊时期在做好自我防护的同时,一定做好本职工作,完成各项学习任务,保持线上学习的热情。

2.2.3 直播教学

教师根据教学计划在对应班级QQ群进行直播间授课,着重对雨课堂反馈的问题和重难点进行讲解,并结合虚拟平台的操作视频和自制录播视频进行讲解。自由模式下学生能自主发言提出问题,便于分组讨论;主持模式下教师可以有针对性的进行提问,保证课堂秩序;屏幕分享功能可使用荧光笔和鼠标有利于教师进行标记和板书;演示PPT功能更方便教师查看课堂中学生的反馈信息。同时QQ群课堂可自动生成回放,方便学生课后反复查看,回放不支持下载,教师采用EV录屏软件对直播授课进行实时录制,录制视频在课后通过QQ群发送给学生,方便因网络条件受限不能按时听课的学生,自主选择时间进行回看,同时还可作为学生课后复习的资料。

2.2.4 课堂互动

网络直播教学,教师面对的是电脑屏幕,学生的表情和行为观察不到,而学生也只能听到讲课的声音,容易出现注意力不集中、刷屏等情况,必须加强师生互动的环节。因此,将学生参与课堂连麦互动,小组连麦讨论和评论区弹幕等纳入形成性评价中,调动学生上课的积极性;并根据学生参与的结果,随时调整授课节奏。教师也可以通过点名提问等方式来缓解学生面对电脑听课的枯燥的状态。

网络直播教学不同于线下授课,上课时间不宜过长,内容尽量精简,突出重难点,增加互动。较易

理解的知识点转变为自学内容,课上通过提问检测自学效果,逐渐培养学生自主学习的能力。

2.3 课后学习活动

每次课结束后,教师通过雨课堂发布课后作业,并设置作业完成的截止时间,达到督促学生按时完成学习任务、及时巩固复习的目的,此外,学生还进入虚拟仿真教学实验平台进行训练和考核。学生对课后作业和课中存在的问题均可以通过雨课堂或QQ与授课教师进行交流、答疑讨论。

2.4 开展形成性评价

形成性评价(formative evaluation, FE)是在教学过程中、对学生的学习效果与教师的教学效果及其影响因素做出的系统性评价^[10]。目前已经应用于医学教育多门学科理论和实验教学中,在激发学生学习兴趣、提高学习能力等方面均取得了初步的成效。疫情防控期间,为了更好地督促学生自主学习,提高学习的积极性和效果,我们将本学期临床技能学课程的形成性评价的占比提升到40%。主要由课前预习情况、上课出勤率、课中互动、课后作业4部分构成,每部分各占10%。课前预习情况、上课出勤率、课中互动主要考核学生的学习态度与学习方式,兼顾品德行为的考核;而课后作业主要内容为习题和模拟操作,考核学生的学习效果。雨课堂和虚拟平台自动记录所有数据,以Excel表格形式导出,作为形成性评价的考核依据。

3 网络教学效果评估

3.1 阶段性考核

网络教学进行5周后,对参与该课程的2017级

本科临床医学专业32个班的1089名学生进行阶段性考核,考核知识点为心电图图片的判读,全部为客观题,单选15题,多选5题,共20题,每题5分,满分100分。结果(图2):不及格(<60分)人数约占13%,优秀(>80分)人数占32%;55%的学生成绩集中在60-80分之间,成绩分析得出及格率约为87%,平均分为74分。数据显示:网络教学使绝大多数学生能够掌握心电图知识的应用要点,对常见心电图诊断标准达到熟记的程度。

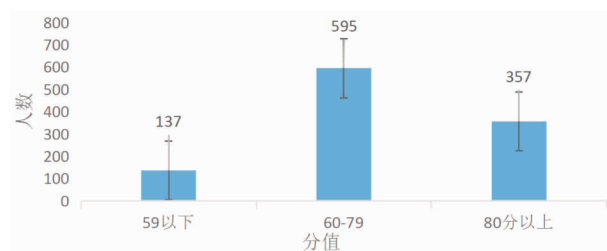


图2 32个班级的学生阶段性考核成绩分布图

3.2 问卷调查

课程结束后,通过雨课堂平台发布临床技能学网络授课调查问卷,主要调查学生对课前预习、课中授课、课后巩固、答疑讨论以及网络学习能力提升等方面的感受和满意度。参与问卷人数共877人,占总人数81%。调查表中显示(表1):疫情期间临床技能学网络教学的授课模式、课前预习资料、课中授课内容、课后知识巩固、虚拟仿真实验的应用和网络学习能力的提升几个方面的满意度均高于90%;而对参与直播间的教学互动和课后答疑讨论方面的满意度低于60%。

表1 疫情期间临床技能学网络教学问卷调查结果 $n=877$

问卷内容	结果				总满意度(%)
	非常满意	满意	一般	较差	
疫情防控期间临床技能学网络教学模式你是否满意	547	271	59	0	93.2
雨课堂课前推送的预习课件和预习题对你的学习是否有帮助	660	169	47	0	94.5
QQ直播间授课的内容是否能满足你对知识的需求	642	151	81	3	90.4
QQ直播间点名连麦、视频讨论、评论区弹幕的方式互动你是否喜欢	433	87	192	165	59.2
雨课堂推送的课后作业题你是否能按时完成	637	204	37	18	95.6
直播中实时录制的授课视频对你课后复习有必要吗	519	317	29	12	95.3
梦之路虚拟仿真教学实验平台对你的实践操作能力是否有帮助	546	284	42	5	94.6
你是否常常通过雨课堂或QQ群私信与授课教师进行答疑讨论	329	184	175	189	58.5
这次网络教学过程是否有助于提高你学习的主动性	547	253	68	9	91.2
这次网络教学过程是否能提高你利用网络学习的能力	566	265	46	0	94.8

4 讨论

本研究通过疫情期间临床技能学课程网络教学的实施情况,观察学生对网络授课的满意度和学习效果。结果显示,绝大多数的学生对临床技能学网络教学模式满意,认为课前、课中、课后三段式教学

过程对学习有很好的督促作用;能够熟记心电图知识的应用要点和诊断标准,掌握常见心电图的分析方法;认为医学虚拟仿真教学实验平台对实践操作技能有很大的帮助,弥补实验课网络授课的缺陷,通过网络教学促进了自身网络学习能力的提升。而学生在参与直播教学互动和课后答疑讨论方面的表现

较不理想,一方面考虑学生网络学习课程较多、任务重;另一方面与学习的积极主动性相关,这将是我们将后期教学工作的着力点。

本次网络教学工作的实施有以下几点体会:首先要定目标,学生课前预习要明确解决的问题,达到的程度,并通过课堂提问检测掌握程度,对疑难问题汇总后反馈于授课教师,带着问题或任务的预习能够使学习行为真正有效^[11];教师直播课时间不宜过长,主要围绕重难点和学生反馈的问题讲解,有针对性的对学生进行指导;明确考核范围,告知学生网上学习的内容是考核的重要组成部分,进一步强调网络学习的重要性。其次抓监管,教师是教学监管的主要执行者^[12],将学生课前预习和课后巩固的结果在班级群内进行展示和评论,形成隐形PK环境,激励学生相互学习;直播间教师与学生约法三章,实名认证上课,不得进行与学习无关的任何操作,积极参与互动并记入形成性评价成绩。最后重沟通,良好的师生沟通可以化解学习矛盾,提升学习效率^[13]。开课前、后通过网络问卷,了解学生对本门课程的学习期望和课程满意度。课前根据反馈的问题与学生沟通授课的侧重点,直播间重视学生的互动参与,进行翻转式授课,课后通过QQ群或者雨课堂对学生答疑等等,通过师生间的良性互动,在网络教学活动中达到师生共赢。

综上所述,临床技能学课程网络教学完成了教学任务,落实了“停课不停教,停课不停学”的教学目标。学生在教师的指导下,积极主动参与,获得了知识,发展了能力,取得了良好的学习效果。教师通过对各平台反馈数据以及考核结果的分析,了解学生在心电图卡片判读过程中对心电图理论知识的掌握应用程度,了解学生对常用基本操作术的练习和掌握程度。同时,教师们也学会了网络教学技术和方法,为开展线上教学积累了丰富的经验。总之,在网络教学中要充分发挥各教学平台的优势^[14],互相补充,合理利用,抓住“教、学、管”关键环节,充分发

挥教师的引导、学生为主导的教学策略,保证网络教学的教学质量,形成特色化混合式教学模式,为今后开展线上和线下的混合式教学模式提供借鉴。

参考文献:

- [1] 余闯. 教育部印发指导意见——疫情防控期间做好高校在线教学组织与管理工作的指导意见[J]. 现代教育技术, 2020, 30(02): 1.
- [2] 唐秀梅. 疫情防控期间网络教学研究[J]. 太原城市职业技术学院学报, 2020(02): 74-75.
- [3] 李玮炜, 吕映雪. 新冠肺炎疫情下高职在线教学的作用、局限及改进策略[J]. 中国成人教育, 2020(07): 60-63.
- [4] 罗辉, 林春, 沈建箴. 强化临床技能训练的实践探索[J]. 福建医科大学学报(社会科学版), 2018, 19(02): 46-48.
- [5] 教育部应对新型冠状病毒感染肺炎疫情工作领导小组办公室关于在疫情防控期间做好普通高等学校在线教学组织与管理工作的指导意见[EB/OL]. http://www.moe.gov.cn/srcsite/A08/s7056/202002/t20200205_418138.html, 2020.
- [6] 胡艺玮, 石芳. “发挥网络平台优势, 保障教学实质等效”——新疆财经大学疫情防控期间网络教学工作研究[J]. 福建茶叶, 2020, 42(04): 225.
- [7] 尹成瑞. 基于网络教学平台的混合式教学课程建设探究[J]. 课程教育研究, 2020(16): 244-245.
- [8] 陈春丽. 基于雨课堂的线上教学实践探讨[J]. 电脑知识与技术, 2020, 16(15): 136-137.
- [9] 段永平, 陈荣强. 探讨虚拟现实技术在高校实训领域中的应用[J]. 科技视界, 2020(16): 68-70.
- [10] 衣志爽, 李德力, 姜晓花, 高焕君, 许红芝. 基于雨课堂的形成性评价在临床技能学教学中的应用[J]. 中华医学教育探索杂志, 2020(02): 153-154-155-156.
- [11] 夏志勇. “互联网+教育”背景下教师教学模式与学生学习行为变化的探究[J]. 中小学电教, 2020(06): 9-10.
- [12] 戴忠财. 优化教学过程管理 提升教育教学质量[J]. 教书育人, 2016(26): 49-50.
- [13] 刘潇. 教育中的师生沟通问题研究[J]. 产业与科技论坛, 2020, 19(08): 283-284.
- [14] 胡艺玮, 石芳. “发挥网络平台优势, 保障教学实质等效”——新疆财经大学疫情防控期间网络教学工作研究[J]. 福建茶叶, 2020, 42(04): 225.

(责任编辑:程巍)

基于 OBE 理念的医用化学教学改革初探

李 静, 杨森, 高利, 胡亚平, 王秀菊

(新乡医学院三全学院基础医学院, 河南 新乡 453000)

摘要: 医用化学是医学院校临床、检验、护理等专业的必修课, 基于传统教育模式的缺陷以及医用化学课程的特点和目前存在的问题, 将 OBE 教育理念引入该课程中, 从课程目标、教学内容、教学方式和课程评价方式等方面对医用化学的教学改革进行了探索和研究, 以此来提高教学的质量和效果, 培养学生的应用和实践能力, 为 OBE 理念在其他课程上的推行提供参考。

关键词: 医用化学; OBE 理念; 教学改革

中图分类号: G642.0

Preliminary exploration of medical chemistry teaching reform based on OBE concept

LI Jing, YANG Miao, GAO Li, HU Ya-ping, WANG Xiu-ju

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

Abstract: **Objective** Medical chemistry is a compulsory course for clinical, laboratory and nursing specialties in medical universities. Based on the shortcomings of traditional education mode and the characteristics and existing problems of medical chemistry course, OBE education concept was introduced into the course, and its teaching reform was explored and studied from the aspects of course objectives, teaching contents, teaching methods and evaluation methods, in order to improve the quality and effect of teaching, cultivate students' application and practical ability, and provide reference for the implementation of OBE concept in other courses.

Key words: medical chemistry; OBE concept; teaching reform

OBE (Outcome - based Education) 简称成果导向教育, 美国教育家 Spady 于 1981 年发表了《成果导向教学管理: 以社会学的视角》一文, 文中首先使用了“成果导向教育(OBE)”的概念^[1]。OBE 教育理念目前是一国际性趋势, 全球很多国家教育系统在不同方面、不同层次进行了推行和实践, 而在中国, OBE 教育理念也逐渐成为当下教育教学领域的主流理念。OBE 教育理念是一种通过学生预期所获得的学习成果, 以结果导向进行反向设计教学体系的教育模式。其核心思想就是以学生为主体和着重关注学生的学习成果, 更注重学生的应用实践能力和职场胜任能力。《医用化学》课程是医学院校的必修课, 授课对象是临床、护理、检验、口腔等专业学生, 一般开设在大一的第一学期。作为医学专业及医学边缘学科的必修课程, 医用化学为日后深入学习其他医学类基础课打下铺垫、引领方向和培养基本实验能力。医用化学的教学改革不仅教学模式推陈出新, 教学目标不断升高, 学科价值不断深入发掘, 而且教学改革的方向方式都在不断变化。如何在大环境下培养出社会需要、专业性强、综合素质较

高的医学专业人才已成为当前面临的问题^[2]。

1 《医用化学》课程的教学现状及存在的问题

大一新生的学习态度还没有及时转变, 对于知识的学习主要依赖教师的课堂传授, 无法摆脱中学的内容少、练习多的学习模式。目前, 医用化学在教学中存在以下问题:

(1) 在传统的高校教学任务安排中, “医用化学”由独立的基础化学教研室承担, 这使得“医用化学”与临床医学专业应用学科知识点的隔断。

(2) 课堂上, 以传统讲授为主, 学生缺少独立思考和创造的空间, 信息化教学手段应用程度不够, 往往出现理解困难、专注度低、积极性下降等问题。

(3) 在教学策略上以教学进程为导向, 要求学生按既定的教学计划、时间、进度等开展学习, 忽视了对学生各个阶段“学习成果”的监督和考察。

(4) 以知识导向为主, 教师着重关注教学内容, 学生着重关注考试范围和重难点, 对学生关联思维、推理、评价等能力的培养较为缺乏, 导致学生掌握的知识碎片化、片面化。

收稿日期: 2019-07-05

基金项目: 1. 河南省教育科学“十三五”规划 2019 年度课题(编号: [2019]-JKGHYB-0326); 2. 河南省民办教育协会 2019 年度课题(编号: HMXL-20190276)。

作者简介: 李静, 女, 硕士, 讲师, 研究方向: 医用化学教学研究, E-mail: 826008532@qq.com。

(5)在教学模式上以教师为中心,学生按照老师的要求完成学习任务,学习形式单一,不利于培养学生的自主学习能力。

(6)对学生学习效果的评价方式还是以“终结性考核”为主,考核评价方式较为单一,通常以简单的 70% 期末考试成绩和 30% 的平时成绩作为学生的综合考评成绩,而平时成绩仅仅通过考勤、作业等形式来体现,难以对学生的学习和过程给予正确有效的评价。

上述存在的问题,制约了对学生创新能力和应用能力的培养,与学校建设应用技术型大学的目标相违背。因此,如何让学生在有限的时间内掌握本课程的基础知识和操作技能,并最终为后续课程打下坚实的基础,需要用心设计教学模式,切实突出对学生应用能力的培养显得日益重要和紧迫。

因此拟将 OBE 教育理念应用于医用化学的课程教学改革中,建立适应应用型人才培养要求的医用化学教学新模式,并从课程目标、教学内容、教学方式和课程评价方式等方面进行教学改革。

2 《医用化学》课程改革措施

2.1 课程目标的确定

OBE 理念的实施原则之一就是“自顶向下,反向设计”。学习成果是 OBE 理念的重点,也是学生的学习效果的展现,学习成果是 OBE 理论下的学习终点,但这终点又是循环的逻辑起点,这种理念可以理解成“目标→要求→课程→教学→评价→目标”的一种闭合循环(如图 1)。依据这一原则,教师在设计课程目标时就要清楚明确地知道课程目标与培养方案、毕业要求有哪些具体的内在联系,在学生达成

最终目标的过程中起到怎样的作用,教师在准备课程的过程中,首先自己要了解该门课程在专业培养方案中的作用以及在实现毕业要求方面所作的贡献,理清课程与课程之间的关系,并帮助学生了解自己修习完这门课程后能做什么、达成了哪些培养目标^[3]。

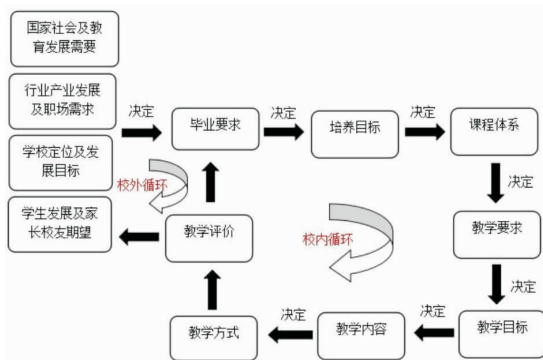


图 1 OBE 课程设计流程图

2.2 教学内容的设计

医用化学旨在培养具有坚实的化学基本理论、丰富的应用化学知识、较强的实践能力和创新精神,能在医药卫生领域从事基础研究与应用开发的应用型医学人才。教师要明晰课程教学目标,反向设计教学内容。教师要本着“必需、够用”“突出实用性和应用性”的原则,根据教学目标和专业特点,打破教材的束缚,对教学内容作适当的调整。对于理论课,可以根据每章节的知识点及重难点,设计授课方式以及预期目标、考核方式等(如表 1),整个过程突出学生的自学能力和创新能力。对于实验课,可以增加综合性、应用性实验,开设与学生生活、临床实际联系密切的实验,培养学生的应用和实践能力,比如开设配位滴定法测定血清中总钙镁含量、分光光度法测定人体血糖的含量等实验。

表 1 课程内容设计示例

章节	知识点	重点和难点	授课方式	掌握程度	预期目标	考核方式	时间分配
第三章	缓冲溶液 缓冲溶液的概念及组成、缓冲溶液的 pH 值计算、缓冲容量及缓冲范围、缓冲溶液的配制。	重点:缓冲溶液的概念及组成、缓冲溶液的 pH 值计算;缓冲溶液的配制; 难点:缓冲溶液的作用机制;缓冲溶液的 pH 值计算	采用“自主探究—协作学习—师生互动—分层练习—归纳总结—模拟训练”的教学模式	掌握	通过各个知识点关系的分组讨论、分析、掌握,培养学生逻辑思维能力、综合分析能力,通过课后一个缓冲溶液配制实验培养学生实验实践能力、通过一个预习报告培养学生自学能力和创新的能力。	提问、上交查阅资料、报告和实验技能考核。	3 学时
.....

2.3 教学方式的改革

OBE 理念强调教育的灵活性,在产出目标明确的基础上,不拘泥于特定的指导方法^[4]。OBE 理念提倡弹性教学,教学过程中要体现以学生为中心,使课程安排和教学方法更加具有不固定性,授课教师能够充分调动学生学习的主动性,利用现代技术,精

品课程网站、微课、雨课堂、微信群、QQ 群等网络教学平台,打造以学生为中心信息化的课堂,主要采用线上+线下的双课堂混合式教学模式(如图 2)。同时,增开医用化学 PBL 讨论课,选择与医用化学相关的知识设置成谈论点,让学生自己选择感兴趣的,课下去查阅相关的资料,然后 PPT 汇报结果,激起学生学

习医用化学的兴趣。开设大学生创新实验,学生根据自己的兴趣申报课题,并提供设计方案,培养学生的科研思维、创新意识以及实际动手能力。医用化学实验课则采用以培养问题解决能力为核心的“PMPR 实验教学模式”,采用启发式、讨论式、探究式等教学法^[5],培养学生发现问题和解决问题的能力。

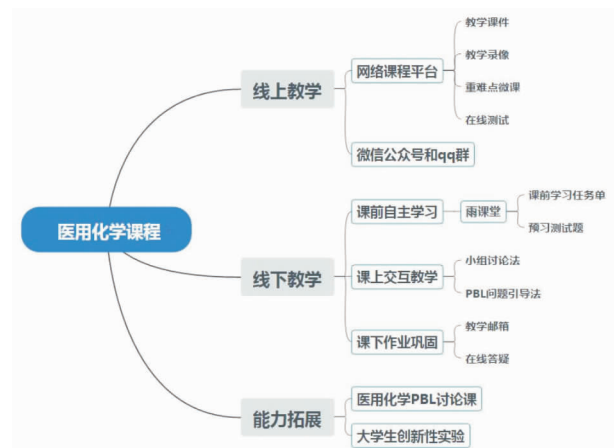


图2 医用化学课程教学方式设计图

2.4 课程评价的转变

课程评价体系不仅起着激励导向和质量监控的作用,而且有助于学生素质的全面发展,有助于提高教师的专业素质,有助于深化课程教育改革^[6]。在OBE模式下,通过考核方式的多样化、考核内容的全面性和多维度的评价方式对学生是否达到了学习成果进行检验。将过去的“终结性考核”转变为“过程考核”、“形成性考核”,不仅注重学生理论知识的评测,更加注重培养学生的实践能力,对学生能力与素质的考查必须贯穿于整个评价机制中,比如学生的课程学习成效评价可以由平时任务单的预习完成和在线学习、课堂表现互动情况、实验完成与考核以及期末考试等多维度进行评价(如表2)。

表2 课程评价示例

类型	评价时间	评价指标	评价内容	评价者	权重(%)
平时成绩	课前	资源利用情况	网络课程平台登录次数和时长	教师	10
		参与互动情况	讨论区活跃度、有效发回帖数		
	课中	课前测试	自学知识掌握程度	教师、学生	20
		成果展示情况	内容的完整性和创新性		
期末考试成绩	课后	课堂表现	有效提问和发言;小组讨论;实验操作、实验习惯、科学思维课后	教师	10
		课后作业	答题的完成度和正确率		
		线上测试	知识的理解和掌握		
能力拓展成绩		考试成绩	实验操作规范和熟练程度	教师	40
		实验技能考试	团队协作能力;PPT汇报能力;实验设计的科学性、合理性、创新性	教师	10
		讨论课		教师	10
		创新实验			

总之,将OBE教育理念引入医用化学课程教学中,以学生为中心,反向设计,正向实施,从课程目标、教学内容、教学方式和课程评价方式等方面进行教学改革,以此来提高教学质量和学习效果,培养学生的应用和实践能力,为OBE理念在其他课程上的推行提供参考。

参考文献:

[1] 王明海,等.成果导向高职课程实施[M].北京:高等教育出版社,2014,6.

- [2] 赵士博,黄锁义.基于OBE理论下医用化学教学改革的研究与探索[J].中国卫生产业,2020(5):140-144.
- [3] 张文娟,黄宏升,张红燕,等.OBE教育理念下的工科化学基础课程改革探索[J].山东化工,2018,47(12):164-165,167.
- [4] 郑大锋,陈砾,王秀军.OBE工程教育理念与化工专业实践教学体系研究[J].实验技术与管理,2017,34(05):154-160.
- [5] 陈书鸿,张丽莹,蒋德敏,等.以培养问题解决能力为核心的PM-PR实验教学方法[J].大学化学,2018,33(01):29-34.
- [6] 李培振,张波,单伽铨,等.基于OBE理念的课程考试及其评价研究[J].教育教学论坛,2019(13):83-85.

(责任编辑:高姿)

新冠肺炎疫情期间高校网络学习共同体的构建

张文熙, 纪海续, 王静

(新乡医学院三全学院护理学院, 河南 新乡 453000)

摘要: 在新冠肺炎疫情期间,以高校学生为研究对象,结合社会学中学习共同体的理论基础,探讨进行网络学习共同体的构建方法,研究与线下教学组织的区别,剖析网络学习共同体的优势,为今后的线上学习提供参考依据。

关键词: 学习共同体;新冠肺炎疫情;网络学习

中图分类号: G642

Construction of network learning community in universities during the COVID-19 outbreak

ZHANG Wen-xi, JI Hai-xu, WANG Jing

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

Abstract: During the COVID-19 outbreak, students in one college was set as the research object, and under the theoretical basis of learning community in sociology, this study discusses the methods and advantages of constructing a network learning community, tries to study the differences between online and offline community, and provides reference for future online teaching.

Key words: learning community; COVID-19 outbreak; online learning

在“互联网+”的教育背景下,随着2020年春节期间新冠肺炎疫情的肆虐,网络教学一跃而起,如何在看不见彼此的网络教学中营造良好的学习氛围,是每一个教师需要考虑的问题。从20世纪末“学习共同体”的概念引入亚洲,到真正构建一个良好的学习共同体,再到应用到网络教学中,这需要从实践中得出真知。构建网络学习共同体可以增加学习者之间的互动性,满足不同学生的个性发展要求。本文根据社会学中的共同体的理论基础,结合在高校网络教学中的实际应用,探讨进行网络学习共同体的构建方法,研究与线下教学组织的区别,剖析网络学习共同体的优势,为今后的线上学习提供参考依据。

1 网络学习共同体的定义及内涵

“学习共同体”(Learning Community)英文翻译为学习社区,最早来源于社会学中的“共同体”概念,教育学家博耶尔在1995年将其引申至教育研究领域,他认为学习共同体是因共同的使命并朝着共同的目标一起学习的组织,该组织中所有成员共同分享学习的兴趣,共同寻找通向知识的道路,包括理解世界运作的方式,朝着相同的教育目标相互作用和共同参与。在共同体概念的一篇重要综述^[1]中,作者张志旻表示学习共同体的界定主要是从群体关系以及社会组织角度切入,凡是以社会学的方法建构知识的团

体都可成为学习共同体。

在学习共同体中,学习者把对个人知识的过度关注转移到集体性知识的发展上,因而减小了学生过度竞争带来的负面影响。与此同时,学生的学习动机由内在激发而非依赖于教师主导,从而实现学习者之间的自我管理和自我发展。

1.1 网络学习共同体的定义

目前学术界将网络学习共同体的概念认定为“以网络为主要学习手段的学习者、助学者(教师、专家)及辅助者(辅导员或其他学生管理人员)共同构成的交互、协作的学习团体”^[2]。

在传统的教学活动中,教师、学生同时在一个教室中或者同一区域内参与教学活动,进行面对面的交流,自然而然地形成一个学习共同体,比如一个学习小组、一个班级乃至一个学校,都可以成为学习共同体。但在基于网络的线上学习中,学习共同体需要经过刻意的设计才能形成。网络学习过程中,教师与学生缺少面对面的接触,无意间减少了师生之间的沟通交流,同时也会降低学习者对学习共同体的认同和投入程度,导致学生反映学习效果不好。

1.2 网络学习共同体的特征

1.2.1 满足个体需要的途径 根据马斯洛金字塔形结构的需要层次理论,在新冠疫情居家隔离期间,人的生理及安全需求得到满足,但由于隔离在家接触人

收稿日期:2020-04-27

基金项目:河南省教育厅人文社科研究一般项目(编号:2019-ZZJH-270)。

作者简介:张文熙,女,讲师,硕士,研究方向:护理教育, E-mail:59022138@qq.com。

通讯作者:王静,女,副教授,硕士,研究方向:护理教育, E-mail:760639917@qq.com。

群较少,情感和归属的需求表现更强烈。中山大学张雪辉研究^[3]表明新冠肺炎疫情期间 55.1% 的医学生每天查看疫情报告,35.3% 医学生认为自己的心理受到了“停课不停学”的影响。刘静澜^[4]的研究显示学习共同体是满足学习者的自尊和归属需要的重要途径。学习者对共同体的归属感、认同感以及从其他成员身上所得到的尊重感有利于增强学习者对共同体的参与程度,维持他们持续、努力的学习活动。

王诗蓓^[5]研究认为在网络学习共同体中,由于助学者(教师及助教)的不同支持作用使其与成员交互过程中产生不同的传播行为,这些传播行为也有助于助学者社会关系的形成。即在满足学生个体需求的同时,也满足了助学者的情感及归属的需求,形成双赢的局面。

1.2.2 网络学习共同体与一般教学组织的区别 学习共同体是一种组织,但区别于一般意义上作为“功能体”的组织。网络学习共同体是指所有成员因为线上学习这一因素而自然聚集,以满足成员需求为目的而自发组织的非正式组织。在这样的组织中,满足成员的需求比组织本身的成长更重要。本研究中将新型“线上”教学组织—网络学习共同体与传统“线下”教学组织—一般教学组织从以下 7 个方面进行比较见表 1。

表 1 网络学习共同体与一般教学组织的区别

	网络学习共同体	一般教学组织
类型	非正式组织	正式组织
人员	学习者、助学者、辅助者	教师、学生、辅导员、行政人员等
目的	通过交流、沟通完成学习任务	培养人才
形式	小组	专业、班级等
制度特征	高度自发,高度互动	有严格的规章制度及要求
平台	线上学习及社交软件、网站	教室、实验室及线上学习平台
学习效果评定	自我评定	考试或严格的考核制度

通过表 1 可以看出网络学习共同体作为一个非正式组织与正式教学组织的区别,网络学习共同体的特点非常明显,这个组织不是简单的利用网络平台而组成,是学习者与助学者乃至辅助者自发组成的,不受任何制度及要求束缚的,所有成员只是为了达到更好的学习效果,进行自我约束,积极与其他成员互动,

所有人自发组成的一个非正式组织。

在人员构成中,可以看出,在网络学习共同体中没有社会地位的高低之分,所有成员都是围绕学习这一目而划分的,分为学习者、助学者及辅助者。在网络学习共同体中学习者的学习效果评定也不需要考核或者考试,是因人而异的,根据自己的实际学习效果而进行评定。

由于网络学习共同体的平台为网络学习及社交平台,所有成员为自发组织,所以该组织不具有严格的规章制度及要求,需要每位成员对自我有较高的约束力,才能保障该组织的持续稳定发展。故网络学习共同体构成的前提为每位成员具有学习的主观能动性且对自己的行为有一定的约束能力,对于低龄的幼儿不宜使用。

2 高校网络学习共同体的构建

根据网络学习共同体的特征,结合新冠肺炎疫情的居家隔离措施,在教育部“停课不停学”的号召下,高校网络学习共同体逐渐形成并稳步发展。

2.1 学习共同体的生成要素

2.1.1 共同目标—前提 古典社会学的主要奠基人马克斯·韦伯说:“在明显的、模棱两可的民族背后,都有一个共同的目标,清晰地植根于政治领域。”可见即便是政治领域也需要一个共同的目标才能建立起共同体,而学习共同体也是一样,只有在其所有成员有共同的兴趣、有共同目标且朝此目标努力时,学习共同体才能得以形成^[6]。

2.1.2 身份认同—基础 认同问题属于哲学基本问题。一个社会人具有多重身份,在学习共同体中,所有成员为了一个共同目的而努力,所有成员对于自己的学生身份有强烈的认同感,此举增加了学习共同体的紧密性,为学习共同体形成打下了基础。

2.1.3 归属感—纽带 作为一名社会人,其社会性需要之一就是归属感^[7]。在疫情肆虐居家隔离期间,班级里一起上课的同学不能亲眼看见,学习上的归属感消失殆尽。在学习共同体这个组织内,因为“共同理解”的产生,每位成员都可以找到自己的归属感,从而成为学习共同体的纽带。

2.2 网络学习共同体的构建

网络学习共同体专家 McCarty 在 1999 年的经典文献^[8]中表示网络学习共同体由六大要素构成:参与者、目标、规则、网络系统、共同学习和反思实践。国内多数学者认为网络学习共同体的构成要素包括:学习者、助学者、信息流和网络环境四个方面^[2],本文将网络学习共同体的构建分为成员、活动过程、平台环境及评价 4 个方面,见图 1。

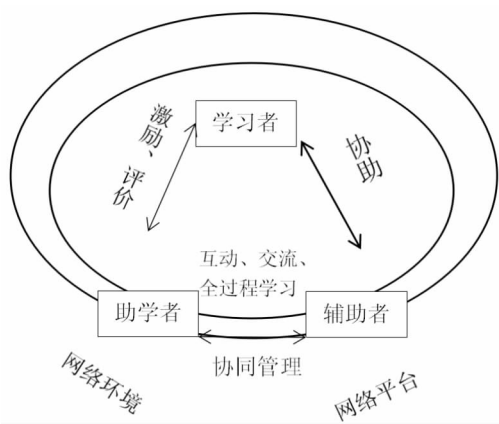


图 1 网络学习共同体的构建

2.2.1 成员 成员分为学习者、助学者、辅助者,助学者作为引导共同体中学习者知识转化的重要驱动力,为了促进学习者的知识获取,其主要任务是设置话题促进学习者交互,并且进行有效引导,触发更深层次的讨论,其次才是对信息的发布和技术的帮助^[9]。助学者在共同体中有较高的影响力,并且对群体凝聚力的形成发展起关键作用。助学者扮演不同类别中间人角色,并且能够掌控共同体内部信息的流向。

辅助者作为协同管理教学活动的人员,主要由辅导员及行政工作人员组成,协助学生完成学习任务,协助教师进行教学活动。在教育活动中不占有主导地位,却是不可或缺的一个组成部位。

2.2.2 活动过程—学、助、辅三维一体 学习者、助学者、辅助者三维一体共同完成学习过程,学、助、辅三方通过沟通讨论,进行全过程学习。其中助学者授课以任务为导向,重组教学内容,构建“输入式教学”+“输出式学习”的教学理念,重在引导学生寻找知识之间的联系,激发学生的思维。在直播时,进行“输入式教学”,以开放性作业的形式,让学习者主动学习慕课资源,查阅文献等,采用课堂汇报、小组讨论等多种形式,让隐性的思维过程形成显性的“输出式学习”。

学习进行中,助学者激励学习者完成学习任务,增强自信心。学习任务完成后,学习者对助学者进行评价,提出建议。助学者与辅助者协同管理整个学习过程,辅助者协助学习者进行学习。

2.2.3 网络平台及环境 充分利用各类学习平台,如中国大学慕课、雨课堂、学习通、腾讯课堂、钉钉等,更广泛的进行网上资源的学习,达到良好的教学效果。由于疫情影响,需要在家隔离,部分学习者注意力不集中,有需要可以进行互相直播监督学习。

在网络学习共同体中,网络平台是整个组织的基础,如果没有网络平台,网络学习共同体便不再存在。

网络平台为网络学习共同体提供了物质及技术支持的同时,也丰富了教学资源,将传统的教学手段智能化,推动了教育事业的大数据化。

2.2.4 学习评价 只要是学习过程就有学习评价,由于网络教学的特殊性,教学评价模式也与一般教学评价方式有差别。在网络学习共同体中,教学评价模式也与一般的线上教学有所不同。除去线上测试,随机测验等形式,在学习共同体中,可以通过成员之间相互沟通了解学习情况。增加了学习共同体这一组织的黏性程度,成员内联系更加紧密。具体评价体系见图 2。

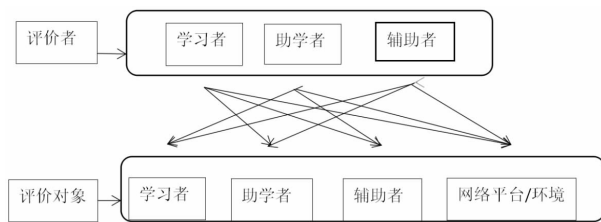


图 2 网络学习共同体评价体系

3 高校网络学习共同体运行实例

本文以笔者在高校网络实际教学中运行的网络学习共同体为例进行分享,希望能给予教学工作中的老师些许经验。在线上学习实践中,每个大班都有自己的 QQ 群,由助学者发起号召,学习者根据情况进入网络学习共同体的学习小组中,这个小组以一门课或者一个专业为主。由助学者担任主持人角色,每天固定时间进行学习,其余时间为大家自主交流时间。统一学习的具体形式为学习者轮流讲解,分享每天进行网课学习的主要内容及其个人的理解,充当小老师的角色,助学者或者辅助者进行监督,学习者以主动学习为主,旁听的学习者不设签到或者打卡。学习者分享完毕后,所有成员在群里进行发言、提问等形式的互动,分享每日的学习内容、学习心情及学习方法。高校网络学习共同体就此形成,在这个非正式组织中,每位成员都积极主动进行学习及思考,起到了温故而知新的学习效果,在枯燥的线上学习中增添了些许欢乐,助学者及辅助者也对学习者的身心情况及学习效果有及时的了解,起到了师生互利互促的作用。

在自主学习的内部驱动下,每个学习者都乐意分享自己的主观意识及新的学习方法,对于学生的性格也有了一定改变。以往内向的学生可以主动的提出自己的困惑并且准确的解答其他同学的疑问。网络学习共同体激活了学习者的自发能力,提高了学习的效率和成果。

(下转第 74 页)

高校生物学专业学生实践能力培养实践与探索

田存章¹, 贺新平¹, 姬国杰¹, 周红伟², 胡焕焕², 卢龙斗^{1,2}

(1. 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 453000; 2. 新乡医学院三全学院生命科学技术学院, 河南新乡 453000)

摘要: 具有较强的实践能力是新时代对应用技术型人才的基本要求。本研究通过分析当前大学生社会实践能力培养所存在的问题, 结合新乡医学院三全学院生命科学技术学院在教育教学模式、实践课程体系、师资建设及产教融合方面所进行的实践与探索, 及在教学实践中取得的教学效果, 提出相应的策略, 为提高生物学学生专业综合素质及实践能力提供参考。

关键词: 大学生; 社会实践; 教学; 能力培养

中图分类号: G642.0

Practice and exploration on cultivation of practice ability of biology majors in universities

TIAN Cun-zhang¹, HE Xin-ping¹, JI Guo-jie¹, ZHOU Hong-wei², HU Huan-huan², LU Long-dou^{1,2}

(1. *Experimental Teaching Center of Biology and Basic Medicine Sciences, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 45300*; 2. *School of Life Science and Technology, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 45300*)

Abstract: Practical ability is the basic requirement for applied technology talents in the new era. This study analyzed the current problems in the cultivation of college students' social practical ability. The corresponding strategies were put forward based on the teaching effect in School of Life Science and Technology of Sanquan College of Xinxiang Medical University in the aspects of education and teaching models, practical curriculum system, teacher team construction and industry-education integration. This study, therefore, could provide reference for improving the professional comprehensive quality and practical ability of biology students.

Key words: college students; practical ability; teaching; ability cultivation

社会实践是提高大学生综合素质的重要途径, 对培养学生的实践能力和创新意识有着重要意义。习近平总书记在2018年9月的全国教育大会上, 重申了新时代的教育方针, 在“德智体美”四要素的基础上, 增加了“劳”, 为教育改革发展指明了道路, 要在之前教育的基础上, 更加注重对学生实践能力和创新能力的培养^[1]。当前我国教育部、各级党委和高校都非常重视大学生实践能力的培养, 但大学生社会实践能力培养仍普遍存在不足, 实践教学水平落后于理论教育。所以积极探索建立与专业学习相结合, 与社会发展需求相适应的实践教学体系, 强化对学生动手实践能力的培养, 是实现大学生自身全面发展的需要, 也是培养新时代技术技能应用型人才的要求。高校大学生实践能力的培养与高校人才培养模式、课程体系和教师实践能力等因素密切相关。本研究结合新乡医学院三全学院生命科学技术学院在培养大学生实践创新能力方面做出的教学改革探索与实践, 以及所取得的良好效果进行分析阐述, 以为高校转型及

提高人才质量提供参考。

1 大学生社会实践能力培养中存在问题

1.1 实践教学过于形式化

当前很多高校对大学生社会实践缺乏合理的规划, 导致学生对于实践活动的认识深度不够, 学生参与社会实践的积极性不高; 另外很多高校的社会实践随意性很大, 与专业联系不紧密, 过于形式化, 缺乏深度和创新性, 实践教学活动又极少, 社会实践跟不上社会发展需求, 以致学生的专业知识不能最终为社会实践所用, 最终影响了大学生创新实践能力的提高^[2]。

1.2 社会实践教学缺乏针对性

很多高校大学生社会实践缺乏专业的人员或教师指导, 实践形式单一, 不能有效做到理论与实践相结合。另外, 对大学生社会实践考核制度不完善, 没有明确的评价体系和标准, 对大学生社会实践质量的评价多是参考指导教师或实践单位相关人员的评价;

收稿日期: 2020-06-15

基金项目: 新乡市社科联调研课题: 新乡市高校大学生社会实践能力培养研究(项目编号: 2019377)。

作者简介: 田存章, 男, 助教, 硕士, 研究方向: 细胞生物学, E-mail: 782076881@qq.com。

通讯作者: 卢龙斗, 男, 教授, 博士, 研究方向: 植物种质资源研究, E-mail: lld5910@yahoo.com。

很多高校把社会实践列为考察项,学生进行社会实践后,只需上交实践报告,实践成绩就能合格,不能真正反映社会实践的效果,影响了学生对社会实践的重视程度及参与的积极性^[3]。

1.3 社会实践体系的不完善

当前社会实践机制还不够健全,很多高校缺乏专门负责大学生社会实践的管理部门,还有部分高校的社会实践一般让学生自由或就近进行,虽然学生可以在多元化的社会实践中得到很多锻炼,但很多低效社会实践的发生,影响了学生对社会实践的重视程度及参与的积极性,制约了学生的实践能力和创新能力的提升^[4]。

2 提高大学生实践能力的途径

2.1 更新教育理念、践行教育改革

教师作为教育的主体之一,其决策和行为直接影响着教育的进程和效果,教师应认识到培养大学生实践能力的必要性和紧迫性。新乡医学院三全学院生命科学技术学院为更好地适应学校为地方社会发展提供应用技术型人才的人才培养目标,学院教师不断更新教育理念,同等重视“学历本位”和“能力本位”,依据教学发展规律,践行教育教学改革,如采用启发互动^[5]、探究式^[6]、案例教学^[7]等教学方法;同时随着信息化、互联网+、大数据等新一代信息技术迅猛发展,学院不断运用新技术、新方法构建网络课程、翻转课堂、微课等,丰富了教学内容,拓展了学生的知识面,实现了教育教学方式多样化的要求^[8]。在教学过程中,注重理论与实践相结合,将大学生实践能力的培养落实到教育教学的各环节中,激发学生的求知欲和探索欲,从而提高教学效率,促进学生的全面发展^[9]。

2.2 重构实践课程体系

课程设置体现了学校的教育重点和培养方向,直接影响着学校教育的效果。实践课程设置要以相关岗位需求为导向,强化基础,注重学生技术技能的培养,促进学生全面发展和实践能力的提升。为实现应用型专业人才的培养目标,我校生命科学技术学院对生物类专业的五大核心课程的实验项目进行了重新设计,解决了实验实践项目少,内容简单,实验创新性不足,课程间存在重复等问题^[10]。生命科学技术学院近两年完成了实验课程的模块化设计,共分为60个实验模块,224个实验项目;针对学生的校外实习,学院会配有专业的教师进行规划和指导,以便达到预期的实践效果。

2.3 教师队伍建设

为适应学生实践能力提高之需求,高校应具备一

支合理的“双师型”教师队伍。我校生命科学技术学院近几年教师组成较稳定,主要是通过到企业单位进行挂职锻炼来提高教师的实践能力。为提高教师的科研能力,生命科学技术学院依据教师的研究方向组建有生物医药与诊断试剂科技创新团队、生物药物活性成分提取鉴定科技创新团队、生殖干细胞与生育力保存科技创新团队和分子免疫学应用技术科技创新团队四支科研团队,很多有兴趣的学生已经参与进相应的科研团队,在团队老师的指导下,学生实行自我管理,通过开展小项目科学研究、论文写作、科研竞赛等第二课堂,拓展了学生的专业知识和技能。目前科研团队指导学生发表论文19篇,参加全国生物学竞赛获二等奖1项、三等奖1项、优胜奖2项,参加“挑战杯”河南省大学生课外学术科技作品竞赛二等奖2项等。说明鼓励学生进入科研团队,参与教师的课题研究,可拓展学生的知识体系,以提高学生的实践动手能力和科研创新能力,实现教学与实践、科学研究之间的衔接,同时也可激发其余学生参与实践的兴趣和热情。

2.4 深化产教融合,多途径校企合作

在新时代背景下,研究拓展产教融合、校企合作协同育人有助于实现校企间“优势互补、资源共享和双赢发展”,一方面,学校可借助企业的设施、设备、工艺和管理等资源提高学生的社会实践能力,激发学生参与社会实践和实践教学的积极性,同时企业可依托高校在科研、技术、人力资源等方面的优势,实现企业科研转化、人员培训等^[11-12]。校企合作的模式包括共建社会实践实训基地、组建联合项目实训室、工程研发中心、开展校企合作共研的横向课题研究等,通过上述方式,在企业、学校之间建立长效的校企合作机制。我校生命科学技术学院不断深化产教融合,与广州凯普、郑州安图等15家生物科技公司共建有实习实训基地,保证了学生的社会实践能力的培养。学院与生物与基础医学实验教学中心协郑州伊美诺合建有生物发酵科技创新中心,承担了《发酵工程》和《生物工程下游技术》两门应用型课程的实验实训,并有专业实验教师和企业工程师给予讲解和指导,做到了理论教学与企业实践相结合,培养学生的实践能力,同时也为校企横向课题研究开展提供支持。为激发学生学习的主动性和创造性,切实提高学生实践操作技能,生命科学技术学院、生物与基础医学实验教学中心协郑州伊美诺生物技术有限公司合作举办学生技能竞赛,近3年,学生的参与率均达到了55%以上,表明大部分学生已经认识到实践能力的重要性,并能积极参与其中。

3 讨论

社会实践能力是大学生综合素质的重要体现。新乡医学院三全学院生命科学技术学院坚持“以学生为中心,以能力培养为根本”的教学思路,通过教育教学改革、重构实践课程体系、师资建设及产教融合等方面进行了积极的实践与探索,并在教学实践中取得了积极的教学效果,调动了学生学习和实践的积极性和主动性,增强了学生的实践创新能力和核心竞争力,学生的社会认可度大幅度攀升,学生就业率和满意度明显提高,2016年以来,学生初次就业率一直稳定在95%以上,近些年来,学生的考研人数也在逐年攀升^[10]。

学校和教师作为教育的主体,要注重大学生实践能力的培养,通过不断创新教育教学方法,改革教学内容,实现理论教学与实践应用相结合,提高学校教学质量和公信力。重构实践课程体系是实现应用型人才培养的关键,在课程设置上可增加一些提高学生职业能力的内容,或适当增加实践教学比重,学校要完善教学设施,加强实验室、实训基地建设及开放,以满足学生的实践需要;同时做好实验课程的模块化整合,以便能更好的适应社会发展需求。在产教融合方面,通过对接企业需求,不断创新校企合作新模式,如搭建实践平台、组建联合实验室、工程研发中心、构建理论与实践相结合的应用型课程体系等方式服务于应用型人才的培养。同时,在校企合作过程中,要不断完善相关制度和激励措施,制定一些合理的评价标准对教师实践或挂职锻炼等进行质量评价;鼓励有能力的教师参与校企横向课题研究,从而促进校企共同提升,实现双方优势互补,保障校企合作的可持续性。

规范化的教学管理有助于教学质量的提高,通过对实践教学的准备、实践教学过程及实践考核评价等环节进行规范化、制度化监管,保障学生的实践教学

效果。另外,积极组织学生参加各类创新创业大赛或科研技术技能大赛等实践活动,可以有效激发学生参与实践的热情和潜质,提高学生的实践和创新能力。总之,专业基础知识和实践活动相结合是当前学生实践能力培养的主要方式,高校要结合自身办学定位和特色,以社会发展需求为导向,将大学生实践能力的培养落实到教育教学的各个环节。

参考文献:

- [1] 薛二勇,傅王倩.新时代教育改革的战略规划与顶层设计——全国教育大会的思想、形势、战略与政策分析[J].河南大学学报(社会科学版),2019,59(01):11-22.
- [2] 常芷玉,王虹玲.浅谈大学生社会创新实践能力培养的重要性[J].才智,2019(03):35.
- [3] 靳闯.高校大学生社会实践能力培养探析——以营销专业学生为例[J].营销界,2019(52):291-292.
- [4] 于苗.“互联网+”背景下大学生实践能力提升:现状与对策——基于调查问卷的数据分析[J].中国成人教育,2018(24):46-48.
- [5] 王艳敏,许园园,付义彬.启发互动式教学模式在生物化学教学中的应用研究[J].教育教学论坛,2017(28):178-179.
- [6] 周红伟.探究教学法在高校生物学课堂教学中的运用研究[J].求知导刊,2018(13):99.
- [7] 许园园,王艳敏,郭欣奕.探究案例教学法在《普通生物学》教学中的应用[J].教育教学论坛,2017(28):166-167.
- [8] 胡焕焕,刘瑞,姬国杰,等.翻转课堂在生物工程专业课程教学中的应用探索[J].新教育时代电子杂志,2018(26):210.
- [9] 石晓卫,张靖,王林嵩.应用型专业生物信息学教学体系改进与实践[J].生物学杂志,2018,35(04):124-126.
- [10] 姬国杰,胡焕焕,石晓卫,等.生物学类专业五大核心课程实验项目设计与实践.现代职业教育2019(17):106-107.
- [11] 窦红平,邵一江,李本友.产教融合背景下高等职业教育应用型课程建设[J].教育与职业,2019(15):91-96.
- [12] 李菲.新工科背景下本科专业人才工程实践能力培养的探索与实践[J].当代教育实践与教学研究,2020(09):187-188.

(责任编辑:刘鹤香)

新冠疫情防控背景下叙事医学推动医学生英语课程思政改革之探索

李雪峰, 张松竹

(新乡医学院三全学院外语系, 河南 新乡 453000)

摘要: 在新冠疫情防控背景下,国内外形势瞬息万变,医学院校大学英语教学应加快课程思政改革的脚步,利用抗疫期间所涌现出的典型事迹和思政素材,对教材重新整合、深入挖掘,以“立德树人”为根本任务,以语言文化教育为载体,突出校本特色,为实现健康和民族复兴伟大战略培养优秀医疗人才。本文拟在叙事医学教育理论和实践方法的指导下,对开展医学生大学英语课程思政改革的紧迫性、可行性和重要意义,以及教学改革思路、步骤进行探究,从而为进一步开展教学实践打下坚实的理论基础。

关键词: 疫情防控;叙事医学;医学生;英语课程思政

中图分类号: G410

Research on the promotion of Narrative Medicine to the ideological and political reform in college English teaching for medical students

LI Xue-feng, ZHANG Song-zhu

(Foreign Language Faculty, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000)

Abstract: Under the background of COVID-19 epidemic prevention and control, the situation at home and abroad is changing rapidly. According to this situation, English teaching in medical college should accelerate the pace of ideological and political curriculum reform. Teachers should dig deeply into the teaching materials and reintegrate them by making good use of the typical deeds and ideological teaching materials that emerged during the anti-epidemic period. Meanwhile, by taking “moral cultivation” as the fundamental task and language education as the carrier, school-based educational features should be highlighted in the teaching process, so that outstanding medical talents are cultivated for the realization of the great national rejuvenation. Under the guidance of narrative medicine, this paper intends to explore the urgency, feasibility and significance of ideological teaching reform of college English courses for medical students, and also goes into the ideas and steps of the teaching reform, so as to lay a solid theoretical foundation for further development of teaching practice.

Key words: epidemic prevention and control; Narrative Medicine; medical students; ideological and political teaching reform of college English

医学为社会大众提供健康支撑,医学教育培养服务大众健康的守护人^[1]。在新冠肺炎疫情防控期间,医务工作者用专业和生命展示了中国医学人的精神风貌和职业素养,为同行和后辈树立了强大的榜样效应。现阶段的医学教育改革应更侧重从社会层面更全面、客观地反思教育本身,利用抗疫期间所涌现的鲜活事例强化立德树人,牢记时代使命。而医学院校的大学英语课程也要融入思政改革这盘棋中,利用叙事医学理论,通过自然融入的方式,进行爱国主义和责任意识教育,培育身心健康,塑造健全人格,让英语学科在完成基本教学功能的同时,实现德育载体功能,为“培养良医”贡献力量。本文将主要研究在叙事医学理论和实践方法的指导下,开展医学院校大学英语课程思政改革的紧迫性、可行性、创新意义,以及教学改革过程步骤的初步构想,为下一步实践打下理论

基础。

1 叙事医学教育与课程思政改革目标的契合性

习近平总书记在全国高校思想政治工作会议上强调,要用好课堂教学这个主渠道,各类课程都要与思想政治理论课同向同行,形成协同效应^[2]。党的十九大报告强调了教育“立德树人”的根本目标,要求打破“孤岛效应”,形成覆盖各专业学科的大思政和大德育。所以要在新时代中国高校构筑育人大格局,就需要将立德树人目标潜移默化地贯彻到高校课堂教学全过程、全方位之中。

“叙事医学”(Narrative Medicine)人文教育是医学人文在医科院校的特殊实现模式,叙事医学既是教育哲学也是职业本领,它主张采用细读法(close read-

收稿日期:2020-04-13

基金项目:2019年度校级教学改革项目,项目名称:叙事医学视角下的大学英语课程思政改革(项目编号:201917)。

作者简介:李雪峰,女,硕士,副教授,研究方向:叙事医学、英美文学、大学英语教学与研究, E-mail:258388885@qq.com。

ing)、反思性写作(reflective writing)以及书写平行病例(parallel chart)等方式^[3],一方面在叙事医学教学中培养医学生的情景理解力,叙事能力,帮助他们在实际工作中快速建立医患互信关系,提升诊疗效果;另一方面挑战固化思维,让医生更具批判思维和想象力,推动医学研究的新假设和新发展^[4]。中国工程院院士詹启敏在2020年4月1日出版的《光明日报》上发表《新冠肺炎疫情带给医学的十点思考》一文中提出:“医者有两只翅膀,一是丰富的医学知识和精湛的医疗技术,二是厚重的人文情怀。医学人文是当代医学教育的重点内容,要将人文素养和医德教育贯穿于整个过程,培养德智体美劳全面发展的医学人才”^[4]。叙事医学教育本质就是强调医学人文走进临床,提高医学生执业能力、责任意识和职业认同,从专业角度强调与医学循证的有机融合,关注病患精神照护,使医护工作刚柔并济,充满温情。因此叙事医学教育目标紧紧契合了“立德树人”根本目标和社会主义核心价值观要求,是人文教育、德行教育等在医学教育中的具体体现,是辅助医学思政教育的直接切入点。

2 医学生大学英语课程思政改革的紧迫性

2.1 医学教育迫切需求

在医学人文教育方面中,国外医科院校依托课程教学、实践项目和跨专业合作等方式将叙事医学教育开展的如火如荼。国内的医学人文教育在20世纪九十年代才开展起来,且多以传授人文社科知识为主,虽然提高了医生在医疗实践中的自我保护意识,却也因某些过度强调使得医患关系过度紧张,甚至导致医务工作者置身于患者对立面,易产生职业倦怠和自我否定。这些问题需要医务工作者在接受职业教育阶段就摆正认识,理清思路。因此在医学教育中有效融入“思政”教育,树立正确观念,牢记“初心”所在,就更显必要与紧迫。

2.2 英语课程性质要求

医学院校大学英语课程建设与改革,无论是翻转课堂还是网络课程,都“千校一面”的以语言应用为导向、以技术革新为突破,鲜有辅助医学专业教育的,更缺乏系统性的思想政治引导功能。从育人角度来说,大学英语课和思政教育相脱离的现状不利于提高学生的综合文化素养,更不利于“三全育人”目标的完成。英语课程中必然会涉及到西方文化、思想和价值观,中西差异的冲击和碰撞可能使学生面临思想和价值选择上的困惑,所以英语教师要加强对思政引导,使大学生能够分辨西方文化中的精华与糟粕,学会批判思考,形成正确的世界观。因此,实施大学英语“课程思政”改革是由课程性质所决定的。

2.3 校本特色发展需求

医学院校的大学英语课程要凸显特色,就必须紧随医学教育大方向,而叙事医学正是“文学+医学”的最佳体现,是辅助询证医学教育的“最佳拍档”。以笔者所在医学院校为例,大学英语课程建设一直在进行各种探索,从超大班、大班教学到分级教学,一步步前进,成果显著。然而所有的成果都未明显体现辅助医学专业教育这一学校特色,以往的医学英语选修课程也仅仅是从语言本身求得医学与英语的融合,长久以来在语法、长句翻译等方面徘徊,且影响力有限(只在临床专业大三开设),并且因为基础英语与学术英语的断层而一直无法突出课程优势。因此,在强调课程思政教育功能的当今,大学英语课程改革势在必行,将叙事医学思想融入英语教学能充分体现“外语+德育”的目标,在抗击新冠肺炎疫情期间这一医学德育实践又显得尤为具有时效性和创新性。

3 叙事医学应用于英语课程思政教学的可行性

叙事医学要求在医学与文学叙事的结合下,开展医学教育与实践,通过培养学生的精细阅读能力、写作能力和语言理解沟通能力,使其能够体验患者疾苦、感悟生命价值和意义、提升职业道德与责任感^[5]。这一过程中所采用的无论是阅读、写作抑或语言分析和交流等教学方法,都是英语教学的常用手段。那么,医学生的英语课程要进行思政改革,必然会更多的涉及到与医学相关的世界观和价值观塑造,叙事医学实践方法可以成为帮助英语课程实现思政教育、德行教育的最直接途径。一方面,大学英语课程中蕴含着丰富的思政元素。大学英语的人文属性,诸如培养学生的爱国精神、职业道德、医学人文素养,推进医学文化差异对比等,与思想政治教育有着极高的契合度;大学英语的教学特征,如课程历时长、内容丰富、受众面广泛等,可与思想政治教育发挥有效的协同效应。另一方面,叙事能力是医生通过疾病故事建构产生的反思能力,是用生活世界的语言表述其对科学世界的反思,这与语言教育、文化教育、世界观教育是并行不悖,同时进行的。所以在医学生大学英语课程当中融入思想政治、人文修养、职业道德教育,不仅能够深入浅出,还能方便中西对比;利用叙事医学的理念和教学手段进行教学,实际上在加强学生语言运用能力的同时,再次强调了医学人文主义精神和社会主义核心价值观、职业观,两方面结合,双重促进,事半功倍。

4 疫情防控背景下叙事医学应用于大学英语课程思政改革实施方案与效果

当前,我国抗击新冠肺炎疫情形势持续向好,但

全球疫情正处于大流行阶段,世界各国积极交流合作,希望通过共同努力,取得抗疫的最后胜利。在此期间所涌现出的优秀思政教学素材和案例数不胜数,所以英语教师应精选其中符合教学需要的英文版音视频材料,利用叙事医学教学方法融入大学英语课堂教学中,整合课程教学大纲,明确教学内容和目的,积累教学素材,展开教学实践。叙事医学理论在大学英语课程思政改革中具体实施过程及相应的效果如下:

4.1 挖掘教材内涵元素,展开思政教学引导

当下大学英语教学普遍使用外语教学与研究出版社出版的《新视野大学英语》系列教材,教材中所包含的文章主题广泛,涉及到文化交流、道德情感、科学教育等各类人文教育价值较高的素材。在实际教学过程中,需要教师对教材内容进行深入研读,挖掘其中的医学人文道德教育元素,展开思政引导。例如第三册第五单元的《优雅的手》一文中讲述了一则临终关怀的故事,通过医生的视角让读者感受到了医务工作者对患者的尊重和对职业的感悟。在教学设计环节中,要注重利用课堂导入,通过以疫情为背景的真人真事文本或音视频材料进行案例介绍,启发学生围绕医德、初心等话题展开思索和讨论,将案例、问题、讨论、总结各环节有效衔接。在课堂教学过程中让学生充分感受医护的责任感与人性的温暖,引发学生共鸣,激发对职业的深层次认知,构建正确的生死观,达到课程思政的教学效果。

4.2 添加课外素材,重视教学活动

在大学英语课堂上,针对医学生进行思政引导,只对教材内容进行挖掘是远远不够的,必须添加课外的教学素材,组织形式多样的教学活动,进行教学内容的外延。

通过教材延伸,添加有关疾病、就医、医德、医史、医患、生死观、自然观等话题的文章,指导学生倾听故事,展开叙事对话,发掘材料中的语言、德育和医学元素,帮助他们透过故事理解社会、生死和医学发展历程,培养情景理解能力和正确、积极的医学价值观;通过对医学现实主义作品、时事报道、影视作品等材料的叙事形式和叙事角度解读,探讨医疗与社会、医疗与医者、医疗与病患及其家属等的关系,体悟大医精诚和医者仁心,培养其精细阅读能力和共情能力;通过撰写英文读书报告、平行病例,培养反思写作能力;利用媒体网络学习平台、学生社团等,指导学生活学活用,课外实践。在多种模拟的情境中反复体验疾病的痛苦、生命的价值和意义、医务工作者的道德与责任,领会患者的疾苦、体验心灵的磨炼,感悟生命的神圣。

在教学过程中还要充分重视课程安排、课程结

构、教学活动等环节的衔接,结合思想政治教育目标,通过小组讨论、情境模拟、叙事书写来感知、理解、移情、判断,强化医学生的语言表达能力,共情能力和反思能力,同时吸收中华文化中的优秀人文知识与辩证哲学思维;在进行中西对比的同时,教会学生不仅要会“洋为中用”,还要会“讲好中国故事”,用自己的专业知识实现“健康中国”和祖国复兴的伟大目标。

4.3 明确考核目标,注重总结评价

医学生职业道德、沟通交流等人文能力的提升,不仅需要大量的阅读和反思性写作来实现由知识向素养的内化,还需要借助临床见习、实习和社会实践等实现素养的外化。“课程思政”在评估时要关注教学的过程评估,将立德树人的根本任务落在评估的最终点,以学生的全面健康成人、成长和成才为标准^[6]。

在大学英语教学改革的总结评估中,除了分阶段对其叙事能力、语言表达能力、写作能力等进行阶段性评估和终结性评估,还要结合模拟问诊、第二课堂、实践活动和见习实习参与次数和表现等作为考核的重要参考内容。在进行评估的时候要注重过程性评估,生成性评估,包括对教师和学生双方的共同成长和动态变化的记录和监控。

4.4 加强反思后续,提升教学能力,巩固改革成果

作为教学改革的关键一环,要不断反思,适时修正;由于教改时间较长,学生情况复杂,教学素材挑选难度大,师资需要不断提高,所以要始终明确研究目标,阶段反思与最终反思相结合,真正做到以改革促创新,以创新谋发展。

教学改革的成果和后续应逐渐走出校园,为如何构建社区医护实践、专业课程见习、临床实习3个阶段实践提供理论依据和人文指导,帮助医学生在不同的阶段构建“医患共情”能力。一方面,在教学改革的研究基础上,利用叙事医学实践成果开展对全科医生和护士的医学叙事、病历书写等相关在职培训和讲座,促进科研转化,及时将最新理念和成果反馈社会。另一方面,开发符合我国医学教育特点的叙事素材和实践方法,鼓励广大临床医生、护士、医学教育工作者、医学生根据亲身经历撰写生动感人的叙事医学案例,并鼓励优秀临床和疾病叙事作品的出版。借助网络资源,通过微信公众号、微课、微视频等的制作和传播,为“健康中国”的长期发展提供源源不断的宣传力量。

5 结论

新时代医学教育的要求和模式都发生了重大变化,只有不断提升医学生英语课程的人文教育内涵,

落实学校课程思政建设的总体要求,才能够打造课程思政建设的标杆。值得注意的是,在推进大学英语课程思政进程中,绝不是简单地增加教学素材、增设课堂活动了事,而是要讲究自然贴切,在知识点不变的情况下增加思想内涵。要将此观念贯穿于教学全过程,将教书育人的内涵落实在课上课下,让所有任课教师都挑起“思政担”,探索知识传授与价值引领相结合的有效路径,才能构建全员全课程的大思政教育体系^[4]。这就要求英语教师首先提高自身的政治理论和医学人文素养,不断思索如何利用多种教学方法把对医学生的世界观、价值观、道德观、职业观的教育自然而然的贯穿到语言教学中,培养学生的全球视野和创新意识、研究兴趣及转化的思维,让立德树人的过程春风化雨、润物无声,这会是医学院校英语教学改

革的一个重要转折点。

参考文献:

- [1] 于霄. 大学英语课程思政建设研究——以长春中医药大学为例[J]. 现代交际, 2018, 486(16): 189-190.
- [2] 习近平. 习近平在全国高校思想政治工作会议上的讲话[N]. 人民日报, 2016. 12. 09.
- [3] Charon R. Narrative medicine[J]. Narrative, 2005, (3): 262-279.
- [4] 詹启敏. 新冠肺炎疫情带给医学的十点思考[N]. 光明日报, 2020. 04. 01.
- [5] 杨晓霖. 疾病叙事阅读: 医学叙事能力培养[J]. 医学与哲学, 2014, 35(11A): 36-39.
- [6] 杨冬梅. 思政课教学与大学生批判性思维养成[J]. 阴山学刊, 2019, 32(4): 95-97.

(责任编辑:刘鹤香)

(上接第 67 页)

4 结语

在新冠肺炎疫情背景下,利用多种网络平台构建的网络学习共同体呈现出线下教学活动无法实现的优势。普通教室中进行的教学活动受时间、地点、人员的限制,学习内容有限,而基于网络平台的学习打破了时间与地点的限制,充分利用各种线上资源,有效地丰富课堂讲授内容,也为学习者提供了灵活方便的学习场地,使学习者充分利用自己的碎片化时间,高效的进行学习。而网络学习共同体的建立更使学习者、助学者与辅助者三方建立良好的人际关系,拉近了师生间的距离,促使每位成员找到自己的归属感与身份认同感。

参考文献:

- [1] 张志旻,赵世奎,任之光,杜全生,韩智勇,周延泽,高瑞平. 共同体的界定、内涵及其生成——共同体研究综述[J]. 科学学与科学技术管理, 2010, 31(10): 14-20.

- [2] 张秀娟. 网络学习共同体在大学英语教学中的构建[J]. 中国多媒体与网络教学学报(上旬刊), 2020, (04): 17-18.
- [3] 张雪辉,叶田田,姚丽娟,宋兰桂,吴忠道. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)突发疫情期间医学生心理行为调查[J/OL]. 热带医学杂志: 1-10[2020-03-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1503.R.20200306.1530.002.html>.
- [4] 刘静澜. 德国哈贝马斯交往行为理论视阈下高校网络学习共同体中师生关系的构建[J]. 学校党建与思想教育, 2019, (18): 66-68.
- [5] 王诗蓓,闫寒冰. 强弱关系视角下的教师网络学习共同体助学者角色研究[J]. 现代教育技术, 2019, 29(12): 103-109.
- [6] 纪河,朱燕菲. 继承与创新: 由共同体走向学习共同体[J]. 中国远程教育: 综合版, 2019, (10): 74-79.
- [7] 邹明. 孤独与人的社会性需要[J]. 心理与健康, 2007, (8): 9-10.
- [8] J. E. Cyberjunctions; Building Learning Communities in Cyberspace [J]. Journal of Experiential Education, 1999, 22(2): 74-79.
- [9] 王美春. 学习共同体中的教师角色[J]. 黑龙江教师发展学院学报, 2020, 39(02): 26-28.

(责任编辑:袁会峰)

基于 SPOC 教学模式的发酵工程课程在线教学探索

胡焕焕¹, 姬国杰², 赵泉阳³, 刘瑞¹, 杜晓娜¹, 宋小锋¹

(1. 新乡医学院三全学院生命科学技术学院, 河南 新乡 453000; 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 453000; 3. 郑州伊美诺生物技术有限公司, 河南 郑州 450000)

摘要: 对发酵工程课程在线教学采用的 SPOC 教学模式进行分析。课程教学模式的建立主要包括课前准备、直播教学、课后知识拓展。课前准备阶段, 通过网络学习平台进行任务布置和学习目标设定。直播教学阶段, 利用雨课堂/腾讯课堂等方式进行师生互动, 小组讨论等形式的教学。课后知识拓展阶段, 通过在线测试, 小组任务等方式强化学生的知识应用能力, 促进知识内化并拓展学生知识面。将基于 SPOC 教学模式的发酵工程课程教学与 MOOC 资源、直播课堂互动相结合, 提高了学生的学习积极性和课堂参与度, 达到了预期的教学效果。

关键词: SPOC 教学模式; 发酵工程课程; 在线教学

中图分类号: G642

Exploration on online teaching of Fermentation Engineering based on SPOC teaching mode

HU Huan-huan¹, JI Guo-jie², ZHAO Xiao-yang³, LIU Rui¹, DU Xiao-na¹, SONG Xiao-feng¹

(1. School of Life Science and Technology, 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; 3. Zhengzhou Immuno Bio-Tech Co., Ltd, Zhengzhou, Henan 450000)

Abstract: This paper analyzes the SPOC teaching mode adopted in the online teaching of Fermentation Engineering. The teaching mode mainly includes pre-class preparation, in-class teaching and after-class extension. For pre-class preparation, task arrangement and learning goal setting are carried out through the online learning platform. In the live broadcast teaching, teacher-student interaction, group discussion, and teaching in other forms are conducted using Rain Classroom/Tencent Classroom. After the class, online tests and group tasks are adopted to strengthen the application and internalization of knowledge and expand students' scope of knowledge. The combination of SPOC teaching mode with MOOC resources and live classroom interaction improves students' enthusiasm and participation, and achieves the expected teaching effect.

Key words: SPOC teaching mode; Fermentation Engineering; teaching exploration

《发酵工程》是生物技术、生物工程和生物制药专业的重要课程, 其理论及相关技术在生物技术成果的产业化方面具有核心地位。发酵工程课程理论教学, 以实现发酵工业的高产、高效、高转化及低成本等综合目标, 以发酵产品典型生产过程为主线, 系统介绍发酵工程理论、发酵生产基本规律和基本技术, 尤其重视发酵过程的工艺优化原理与技术。该课程注重发酵工程的生物学基础和工程学基础的结合, 尤其是现代生物技术与过程控制技术的结合, 强化现代生物技术基础上的过程工程意识, 培养具有工程底蕴的生物技术应用人才。小规模限制性在线课程 (Small Private Online Course, SPOC) 是一种线上线下教学相结合的混合式教学模式, 能够有效引入国内外名校的优秀课程资源, 又可以根据本专业的特点设定目标, 避免 MOOC 课程资源与本专业课程目标、教学对象、课程难度等方面的不匹配^[1]。这种混合式教学模式

能够发挥教师在教学过程中的主导性, 提高学生在学习过程中的主动性, 提高学生的参与度和积极性。

1 基于 SPOC 的混合教学模式建立

根据本专业学生的特点, 建立一个与自身培养方案相匹配的教学模式。将华中科技大学源的 MOOC 在线开放课程《发酵工程》学的相关资源按照单元与知识点的设计原则进行增减、分割及组合, 并上传至 MOOC 的学校云教学平台。

1.1 课前阶段

教师利用 MOOC 慕课堂引导并监督学生在网络自主学习平台上完成布置的学习任务: 观看课前视频、准备课上学习资料、思考并讨论课中提出的问题、通过练习题检验学习效果, 让学生带着问题和学习目标走进课堂, 增加学习动力, 并引导学生将学习过程中遇到的困难发表在课程讨论区, 教师通过线上及时

收稿日期: 2020-03-20

基金项目: 新乡医学院三全学院教改项目 (201722, 201916); 新乡医学院三全学院骨干教师培育项目 (SQ2019GGJS06); 新乡医学院三全学院横向研究课题: 生物发酵工艺研究。

作者简介: 胡焕焕, 女, 讲师, 硕士, 研究方向: 生物制药和生育力保存, E-mail: huanhuan@sqmc.edu.cn。

进行解答和检测学生学习情况,并根据学生反馈情况更新调整课中直播教学内容。

1.2 课中阶段

利用雨课堂/腾讯课堂直播,直播课堂设计包括课堂点评、课堂讨论2个部分。课堂点评主要对前期线上课程重要知识点的回顾、梳理、扩展。课堂讨论采用探究式教学方法,根据发酵工程的理论和实际设置一些问题,引导学生去积极研究、探索问题的发生及解决办法,进而解决问题。教师对学生的课堂讨论、课堂参与情况进行全程记录、评价。

1.3 课后知识拓展

督促学生在自主学习平台上完成学习测试,提出课程设计项目设定,并让学生思考讨论新的解决思路和方案。以问题为导向,引导学生用所学知识对发酵工程课程涉及的原理、技术和应用等进行讲解、讨论、探究,形成共识。例如,在菌种分离筛选中,连续设问“如何选择合适的采样地点?如何确定合适的预处理方法?如何建立快速的分离筛选方法?”;其中样品预处理小节设问:“为什么采集的样品要进行预处理?是不是所有的样品都需要进行预处理?”,通过问题引导学生的思考与讨论。同时,通过ILAB实验空间-国家虚拟仿真实验教学项目共享服务平台中与本专业培养计划契合的“荧光蛋白的中试发酵生产虚拟仿真实验”项目进行虚拟仿真实验训练等,进一步深化学习,理论联系实际,运用所学的理论知识指导实践,并在实践中印证所学的理论知识,鼓励学生选修MOOC平台相关课程,从而进一步加深理论知识的理解,巩固所学。

2 SPOC 教学模式的特点

2.1 突出教师教学的主导作用

发酵工程概念多,发展快,知识量大。教师灌输式全盘讲授的传统教学模式,学生理论课听不懂,实验课不明白,在有限的课堂时间里难以掌握如此大量的知识,导致教学效果不好^[2];教师也无法监管学生课前预习和课后复习,弱化了教师的主导地位。而在线上混合式教学模式中教师以SPOC为平台预先发布线上课程学习内容,通过主题帖讨论等对重要知识点进行反复加强记忆,并以单元测试来检验学生掌握情况,利用SPOC平台慕课堂学情统计功能掌握学生在线学习情况,线上反馈的学习问题,及时调整直播课程的讲解内容,确定学生讨论主题,从而实现教师在课堂中的主导地位。

2.2 突出学生学习的主体地位

发酵工程混合式教学模式中通过线上SPOC课

程的提前发布和慕课堂督促学生课前自主支配学习。在课堂教学中,采用启发式和探究式教学方法,能够启迪学生思维,引导学生积极研究、探索问题的发生及解决办法。启发式和探究式教学方法变单向传输式教学为双向互动式教学,变以强调理论内容为主的灌输式讲授为探究理论研究过程为主的引导式讲授,既发挥了教师的指导作用,又充分体现了学生的主体作用,大大增强了教与学的互动,不仅可以营造活跃和谐的学习氛围,而且挖掘了学生的思维潜能,提高学生提出问题、分析问题和解决问题的能力。

2.3 突出考核的全程、多元化

课程评价是发酵工程混合式教学模式必不可少的环节,传统的笔试考核无法完全体现学生在课程学习中的学习能力及成效和全面评判学生对发酵工程课程特点的整体掌握。基于SPOC平台的混合教学模式,考核过程既体现了线上考核、线下考核、终结性考核的过程性,也体现了教师对学生评价内容的多元化^[3]。这种全程、多元化的课程考核评价由于充分结合了学生线上和线下、课前和课中、理论和实践的综合表现,不仅能够反映学生在课程学习中的总的效果,也在学生的全程学习中提供了不断督促、不断检验、不断巩固的动力。

3 结语

当前基于SPOC的线上线下混合教学模式仍处于探索阶段,受新冠肺炎疫情影响,无法开展线下课程,采用雨课堂和腾讯课堂直播的形式进行代替,因此具有一定的局限性。但是SPOC的优势还是十分显著的:首先在授课过程中,SPOC可以利用MOOC资源制作较好的课程素材,避免由于教师教学水平存在差异而影响教学质量;其次教师可以有更多时间投入到课堂教学内容延伸,并进行应用性内容训练;最后SPOC具有线上线下相结合的教学模式,学生进行线上学习的同时还需要完成校内课程的考核,因此完课率远远高于MOOC课程。《发酵工程》通过SPOC教学模式的学习,使学生的知识内化效率大幅提高。

参考文献:

- [1] 徐里,李肇进,曹珊.基于小规模限制性在线课程的混合式教学模式在人体解剖学教学中的应用[J].解剖学杂志,2020,1:74-76.
- [2] 胡焕焕,刘瑞,姬国杰,等.翻转课堂在生物工程专业课程教学中的应用探索[J].新教育时代电子杂志(教师版),2018,26:210.
- [3] 刘辉,蒋奕狄,刘舒,等.在线课程的混合式教学模式研究[J].教育现代化,2020,6:92-93.

(责任编辑:袁会峰)

专创融合教育理念下口腔医学技术专业课程建设

陈梦雨, 张坤, 薛青瑞

(新乡医学院三全学院口腔技术学院, 河南 新乡 453000)

摘要: 为了适应社会发展对于高素质人才的需求, 相关的教育工作者要剖析现代教学中的不足与弊端, 从而提出具体的改进策略。本文从专创融合角度出发, 对口腔医学技术专业课程建设进行研究, 可以发现现阶段的课程教学中教师的教学观念陈旧、教学方法落后、理论与实践不平衡是影响专业发展的主要问题。为了解决这些问题, 可以从重新制定人才培养目标、转化教学理念、积极开展校企融合的产学研教学体系、完善相关的评价标准等方面入手, 从而提升课程教学的实效, 紧跟时代建设的步伐。

关键词: 专创融合教育理念; 口腔医学技术专业; 课程建设

中图分类号: G420

Curriculum construction of stomatology technology under the concept of specialized and integrated education

CHEN Meng-yu, Zhang Kun, XUE Qing-ru

(College of Stomatology, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000)

Abstract: In order to meet the needs of social development for high-quality talents, relevant educators should analyze the shortcomings and disadvantages of modern teaching, and put forward specific improvement strategies. From the perspective of specialization and integration, the research studies the curriculum construction of stomatology. It can be found that in the current stage of curriculum teaching, teachers' outdated teaching concept, backward teaching methods and imbalance between theory and practice are the main problems affecting professional development. In order to solve these problems, it is possible to reformulate talent training goals, transform teaching concepts, actively develop a school-enterprise integrated production-university-research teaching system, and improve relevant evaluation standards, so as to improve the effectiveness of curriculum teaching and keep pace with the construction of the times.

Key words: concept of specialized and integrated education; stomatological technology; course construction

专创融合教育背景下的课程建设是高校开展创新创业教育、培养创新型人才的重要途径。通过建设口腔医学技术专业的专创融合课程可以为社会和国家培养高素质的口腔技术人才, 以适应社会快速发展的步伐, 满足信息化时代的需求。

1 专创融合教育的内涵分析

专创融合是指专业教育和创新创业教育二者的结合。现今社会正处于“大众创业, 万众创新”的新时代^[1], 通过专创融合教育理念培养出来的学生更能够适应社会的发展步伐。目前职业院校教育的目标是统一的, 即培养面向生产、服务、管理一线岗位的高素质应用技能型人才, 这就对职业教育工作者提出了更高的要求, 不仅要专注自身专业能力的学习培养, 还要善于运用互联网、发展全球化思维、培养信息综合和创新能力。专业教育是创新创业教育的支撑, 创新创业教育则是专业教育的补充, 将二者有机地整合在

一起, 才能够推动我国职业院校创新型、技能型人才的培养。

2 专创融合课程建设的现状研究

2.1 教师教学理念陈旧是专创融合课程建设的阻力之一

目前能够胜任高校创新创业教育的教师数量较少, 且水平不高, 大多是其他专业课教师来充当创新创业教师的角色。但是因为任课教师的教学理念陈旧, 难以从创新和应用的角度去看待口腔医学技术专业学生的发展, 其教学方法、考核方法单一化, 加上教师要从事相关的科研项目, 难以全身心地投入到创新创业教育之中^[2]。随着科技的发展, 互联网时代的到来, 以应用、创新等特征为首的市场环境正在促进着传统教育模式的转型, 这为职业院校教师提出了更高的标准。另外, 学校对教师的专业性培训较少, 甚至部分学校没有对教师进行培训, 导致教师的专业能力

难以提升,进而影响教学的质量和人才培养。

2.2 教学方法及手段落于常规

现阶段高校上课的手段仍然采用常规的教学方法,以教师的语言讲授和多媒体板书相结合的方式为主^[3]。为了减少口腔医学技术专业学生的学习任务量,往往会采取压缩课时和学时的方法,这导致教师们会面临教学任务量过大的问题,存在着讲不完的现象。同时,授课的方式大多采用大班授课,教师很难去照顾到所有的学生,即使学生通过死记硬背在短时间内记住了,但难以做到长期记忆^[4]。尤其是对于口腔医学技术专业的学生来讲,其专业知识理论性和实践性较强,且零散,学生无法系统性地对知识脉络进行梳理。

2.3 过于注重教师和教材,仍停留在“填鸭式”培养阶段,忽略了学生主动获取知识能力和解决问题能力的培养

专业任课教师以及教材是学生获取知识的首要来源,却不是唯一来源途径。现阶段的教学模式,学生们对于知识的获取过于依赖教师,难以去利用互联网技术自主收集知识和信息。这种模式限制了学生自主学习能力的提升,使其养成一种依赖感,一旦脱离了专业教师的帮助,学生便会感觉到手足无措^[5]。加上考核中不会涉及到学生综合能力提升这项内容,教师不会刻意去培养学生相关的能力,一旦走上与口腔相关的工作岗位,学生会出现解决问题的能力 and 学历不成正比的问题,也就是人们所说的“高分低能”现象。

3 专创融合背景下口腔医学技术专业课程建设探究

3.1 构建创新人才的培养目标以及方案

创新创业教育的本质是让学生在学习过程中感悟生活,激发他们心中的创造力,这就说明专创融合教育需要将课堂与实践联系在一起,以就业和市场需求作为主导,以学生专业能力发展作为核心,积极开展素质教育,将校内外的教学资源整合在一起。在人才培养的过程中融入专业课堂与创新创业实践的项目,达到专业人才培养与创新创业教育融合的目的。具体来讲就是在制定人才培养目标过程中,应该从口腔医学技术专业企业的用人标准出发,根据市场需求来制定人才培养目标,鼓励学生将第一课堂与第二课堂相结合,利用口腔义齿加工企业的资源为专业学生提供创新创业实践的机会,提高他们与口腔义齿加工相关的项目开发能力和解决实际问题的能力。当然想要提高学生对于创新实践内容的重视程度,还需要将创新项目的成果列入到学分之中。

3.2 强化师资队伍建设,转变教师的教学理念

师资队伍是专创融合教育的有力保障。高水平的专创教师能优化教学的各个环节,提高学生的学习氛围,增加课堂的趣味性与学习兴趣,留给更多自主思考和解决问题的时间。教师要善于充当一个引导者的角色,而非主导者,有意识地去培养学生的创新思维。学校应定期组织教师进行培训,加强他们的专业教学能力,如创新思维培训、创新创业培训、创业团队素养、创业计划书撰写等,只有教师的专创教育能力提升了,学生的专创意识以及专创技能才能够得到培养。同时,学校还应积极组织教师入企学习,学习企业最新的工作理念与技术前沿发展的动态,将教育与职业进行对接,为学生指明本行业未来的发展方向,帮助他们制定相关的职业生涯规划,进而构建双师型教师队伍,提升教学的实效。

3.3 建立校企合作机制,深化专创教育改革

校企合作机制指学校与企业的合作,双方互利共赢,其本质上是教育与职业的联系。校企合作模式能够让学生提前适应口腔相关岗位工作,为学生提供良好的实习环境。学校可以邀请口腔义齿加工企业的专业技术人员作为学校的实训教师,给予学生实训工作上的指导,或者组织优秀教师到口腔义齿加工企业内进行培训、挂职锻炼,学习口腔义齿加工企业内先进的技术,再传授给学生^[6]。口腔义齿加工企业则是可以利用教师的科研成果来促进口腔相关技术的提升。这样一来,学生能够提升自己的就业竞争力;企业则是可以提高自己的市场竞争力,二者共赢,共同发展,达到专创教育的目的。

3.4 完善专创融合课程的测评与评价方式

基于高校的办学特色,其专创融合的测评方法较为常见的便是以校企合作和现代学徒为基础的评价方法。其评价主体由学生、任课教师和口腔义齿加工企业技术人员三者组成,确保学生的理论知识与实践内容的相互融合^[7]。让学生在相关的口腔修复工作中实现理论知识的结合,教师在此过程中主要发挥监督、指导和评价的职能。此种评价方法具体表现为长期评价和学习过程中的状态评价特征,能够对学习阶段中出现的问题进行及时指导,防止出现混淆、忘记等现象,以提高学生的创新能力和学习能力。阶段性的评价过程能够让学生保持高度的学习紧张性和积极性,而不是只有在期末考试中才会提起对于学习的高度重视。同时,在阶段性的评价过程中,单独的分数没有任何的意义,将整个学习过程中的全部分数进行相加,取得平均值更能够

(下转第82页)

课程思政视域下护理学科“三维融合式”课程育人体系构建策略

薛松梅

(新乡医学院三全学院护理学院,河南 新乡 453003)

摘要: “课程思政”作为新时代高校落实立德树人的创新理念,是推进“三全育人”的重要环节和体现。作者结合护理学科性质和专业特点,延伸“课程思政”理念,提出“课程人文”概念,将护理专业教育与思政、人文教育有机结合与融合,凸显护理专业课程的育德意识和育德能力特质,构建专业、思政、人文“三维融合式”课程育人体系,实现“价值引领、知识传授、能力培养、人格养成”四位一体课程育人目标,推动护理学科建设水平全面提升。

关键词: 课程思政;护理学;立德树人;教学改革

中图分类号: G640

Construction strategy of “three-dimensional integration” curriculum education system of nursing from the perspective of curriculum ideology and politics

XUE Song-mei

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

Abstract: “Curriculum ideology and politics”, as the innovative concept of implementing the moral education of colleges and universities in the new era, is an important link and embodiment to promote “three all-round education”. Based on the nature and professional characteristics of nursing, this article tries to extend the concept of curriculum ideology and politics and put forward “curriculum humanities”, which organically integrate nursing professional education with ideological and humanistic education, and highlight the moral awareness and ability of nursing courses. And a professional, ideological, and humanistic “three-dimensional integration” curriculum education system with the goal of “value guidance, knowledge transfer, ability training and personality cultivation” is constructed and promote the overall improvement of nursing discipline construction.

Key words: curriculum ideology and politics; nursing; moral education; reform in education

习近平总书记提出:“把思想政治工作贯穿教育教学全过程,实现全程育人、全方位育人”“各门课都要守好一段渠、种好责任田,使各类课程与思想政治理论课同向同行,形成协同效应”^[1]。同时,习近平总书记在全国高校思想政治工作会议上深刻回答了高校培养什么样的人、如何培养人及为谁培养人这一根本问题,为发展高等教育事业指明了方向^[2]。“课程思政”实质是一种课程观,是将高校思想政治教育融入课程教学和改革的各个环节、各个方面,实现立德树人、润物无声。由于护理学科本质蕴含着社会责任、人文精神等诸要素,根据学科性质和专业特点,延伸“课程思政”理念,提出“课程人文”概念,将人文教育、思政教育与专业教育通过渗透与融合实现对人才的全面培养,让每堂课、每次实践、每项活动、每位教师都发挥育人的功能^[3],实现“价值引领、知识传授、能力培养、人格养成”四位一体育人目标。

1 “课程思政”和“课程人文”的内涵及现实意义

所谓“课程思政”是指学校所有的教学科目和教育活动,充分挖掘其蕴含的德育元素,以立德树人为根本,以课程为载体,实现专业教育、人文素质与思政教育的有机结合与融合,将思政教育渗透、贯穿在教育教学的全过程,其终极价值在于以德为先、育人为本、促进学生的全面发展。“课程思政”不是增开一门课,也不是增设一项活动,而是尽量利用现有资源,包括教师人格资源、教材背景资源、专业名人资源以及课堂情境资源等,由相关任课教师将其以适当方式展示给学生,使其发挥思想政治教育功能。护理专业的“课程思政”离不开人文情怀、人文内核,许多有人文精神的教育要素始终贯穿在护理学发展过程之中。基于此,延伸“课程思政”理念,提出“课程人文”概念,实施“课程思政/课程人文”就是要在传授专业知识技能的基础上,有效利用课堂教学的主渠道,充分挖掘思政、人文内涵,使之与护

理学的教学目标有机融合、自然渗透,把立德树人如“基因植入”嵌进所有护理专业课程中,从而实现高等护理教育在理念上的突破、载体上的拓展、内容上的丰富以及方法上的创新^[4]。

随着社会的发展和医学模式的转变,人们对医疗服务的需求进一步提高,相应地对护士的综合素质也提出了更高要求。由于护理的服务对象是人,要求护士必须具备较高的人文素质。因此,仅仅依靠高校开展专门的思政课程、人文课程已不足以满足当前护理人才培养的需要,高等护理教育必须进行全面的改革与创新,由单一的“思政课程”向“思政课程”与“课程思政”并重转变,由单一的“人文课程”向“人文课程”与“课程人文”并重转变。以立德树人为导向,强调所有教师都要承担育人职责,所有课程都要发挥育人功能,全面开启“全员育人、全程育人、全方位育人”的三全育人模式。

2 护理学科“三维融合式”课程育人体系的构建策略

历代医学名家推崇“医者仁心”、“大医精诚”等以德为先的思想,在当今“立德树人”新时代背景下,高等护理教育只有深入挖掘专业课程体系中蕴含的思政、人文教育元素,实现思想政治教育与知识体系教育的有机统一,才能真正担负起培养“德医交融”的新时代社会主义事业接班人的历史使命。

2.1 顶层设计,引领思政、人文教育方向

高校的立身之本在于立德树人,教育管理者要深刻认识到自身所担负的社会使命,将思政、人文教育纳入到人才培养方案和教学大纲中,实现课程思政、课程人文教育“基因式植入”。基于 OBE 理念制订人才培养方案,重点强调人才培养目标和课程学习目标,回答“为谁培养人才?培养什么样的人?怎样培养人才?”明确成果产出到底是什么。

2.2 深入挖掘教材,提炼思政、人文教育元素

“课程思政”不能等同于思政课,而是要把符合课程本身特点的思政功能更好地发挥出来,坚持价值性和知识性相统一、教书和育人相统一^[5]。

2.2.1 结合专业课教学内容,开展人文精神和价值信仰引领

“有时是治愈,常常是帮助,总是去安慰。”美国医生特鲁多的墓志铭道出医学起源于人类关怀需要的本质,提升医学生的人文素养是医学教育的精神内核。如在《护理学导论》课程教学中,强调护理学专业从古走到今,完全是植根于“人文关怀”的土壤,没有对生命的关怀,就没有护理专业的发展,使学生深刻理解护理学的本源与精髓。在护理技能操作教学中,不能“就技术练技术”,而应

抓住技术与人文的“触点”,让学生的人文精神“外化于形”^[3]。比如行导尿管前注意礼貌称呼及相关解释告知,做好心理护理,消除或减轻病人的疑惑和尴尬的不良情绪;操作过程中时刻关心病人的感受,保护病人的隐私;操作后交待注意事项、询问有无需要帮助等;当整个操作过程充满了关爱时,护理技能会因人性的温度而展示出独到的魅力。正如詹启敏院士在《医学人文是健康中国发展的重要支撑》中指出:“作为医者要有两个翅膀,一个是丰富的医疗知识和精湛的医学技术,一个是厚重的人文情怀,就是医学人文。两个翅膀都具备,都有力量,我们的医者才能飞得更高,飞得更远。”

2.2.2 结合专业课教学内容,开展“尊重生命,敬畏生命”教育

“敬畏生命”是指人们对一切生命体的敬畏,一直以来都被视为医学的最高境界。唐代医家孙思邈在《备急千金要方·序》中指出:“人命至重,有贵千金。”在孙思邈看来,没有什么比人的生命更为贵重。医学是关乎生命的学科,医者对生命的尊重决定了患者生命的质量,引导学生思考作为一名护理工作者如果漠视生命的存在及其价值,将无法承担起救死扶伤的职责。如在《护士人文修养》课程的绪论引入“实习护士虐婴”“助产士弃婴”等不良事件,培养学生尊重生命、敬畏生命的价值观。让学生明白生命来之不易,一个生命并不是独立存在的,而是牵连许多关心爱护他的人们,敬畏生命,既不能剥夺践踏他人生命,也不能自我放弃生命。

2.2.3 结合专业课教学内容,开展“同理心、责任感和使命感”教育

在《护士人文修养》课程教学中采取体验式教学,设计盲人、孕妇、老人等患者体验,让学生深切体会视觉障碍患者的痛苦、十月怀胎孕妇的不便以及老年人的耳聩眼花、行动迟缓等,学会换位思考,培养其同理心。又如在《急危重症护理学》课程教学中,采取情景模拟教学,真实体验急诊抢救现场,时间就是生命,既要业务精湛,动作熟练,又要争分夺秒抢救生命,将交流沟通、团队合作、人文关怀等教育浸润在抢救过程中,“润物细无声”地培养学生的社会责任意识和使命感。

2.2.4 结合专业课教学内容,开展“慎独精神,职业素养”教育

职业素养是一种品质,包括职业道德、职业技能、职业行为、职业作风、职业意识等内涵。医以德为本,无德不为医。医者只有先学会做人,养成优秀的道德品质,才懂得敬畏生命,成就“大医”。培养学生的职业素养不仅需要课堂上的讲授,还需结合情景模拟,让学生在模拟的护患情境中进行角色体验,通过自己的思考去分析、去验证所

学到的理论的真实性与可行性。如《外科护理学》课程引入一位因下肢股骨颈骨折术后卧床的患者,并发血栓形成的案例,因术后下肢肿胀的表象掩盖了血栓形成堵塞静脉引起下肢肿胀麻木的临床表现,被误诊引起死亡。引导学生对疾病误诊原因、严密观察病情的重要性、增强责任意识、慎独精神和严谨工作态度的思考。又如在《基础护理学》授课时,引入典型案例,如未进行核对给病人发错药、输错液体、未做皮试进行青霉素静脉输液而导致患者发生过过敏性休克等,引导学生明白严格遵守“三查七对”的重要性,养成“慎独”职业道德修养,深刻认识到用药安全关系着患者的生命安危,让学生在护理实践中感悟严谨求实、精益求精、道德仁爱的职业形象和工作作风。

2.2.5 结合专业课教学内容,开展“文化自信,爱国主义情怀”教育 习近平总书记在十九大报告中指出:“文化是一个国家、一个民族的灵魂。没有高度的文化自信,没有文化的繁荣兴盛,就没有中华民族伟大复兴。”如在讲授《儿科护理学》“计划免疫”章节时,可介绍新中国在控制传染病方面的伟大成就,如著名的“糖丸爷爷”顾方舟,护佑中国儿童远离小儿麻痹症而无私奉献的故事。使学生知道一个十几亿人口的国家从羸弱多病到屹立世界东方有多么不易,从而激发学生的爱国情怀。又如在《中医护理学》课程讲授中引导学生重视优秀传统文化的传承,汉代“医圣”张仲景首创灌肠法;晋代葛洪首创对口吹气复苏术,唐代“药王”孙思邈首创“葱管导尿术”,这一方法比法国橡皮管导尿术早1200多年;中医发展了“天人合一”的哲学观,提出了顺应自然的防病治病原则;从屠呦呦获诺贝尔奖的青蒿素到“神六”宇航员服用的“太空养心丸”等都是中医的伟大成就,帮助学生树立起自信心和文化自信。

2.3 创新教学方法与评价方式,实现思政、人文教育最大化

2.3.1 创新教学方法与手段 采用“混合”及“融合”多种理念(如以学生发展为中心)、教学模式或方法(如CBL、TBL、情境模拟、翻转课堂等)和多学科内容(文、史、哲、艺术、美学等)到护理专业的知识点中通过实际操作、情景创设、体验感悟等,激发、升华学生知识、情感、行为等方面的潜能与素质,拓展知识的深度和广度,提高专业挑战度,从而达到以美育入、以文化人、立德树人之护理人才培养目标。

实施课程思政、课程人文,需要精于设计,又要巧于融通。采用启发式、体验式、情景模拟与角色体验、翻转课堂、观看视频讨论式教学等多种方法,构

建“课堂+网络+实践”三位一体教学模式,促进学生通过参与和思考,实现认知、情感、理性和行为认同,提升思政、人文教育的实效性。

2.3.2 重构教学评价 从单一的专业内容和授课技巧维度,向思政品德、人文素质等多维度延伸。注重形成性评价,提高学生参与课堂教学的积极性,以诵读经典、拍微视频、演情景剧、唱歌、插花、绘画等多种形式结合专业把教学主旨反映在作品中,增强理论学习的实效性和获得感。在护理操作技能考核时,以案例分析为主,将人文素质评价标准列入到操作技能的考核标准中,提高学生案例分析能力的同时,培养学生人文关怀能力。

2.4 发挥隐性课程功能,实现思政、人文教育润物无声

隐性课程是学校教育情境中以间接、内隐的方式呈现的课程,是学生学习环境中所学到的知识、价值观、行为规范和态度等非正式的文化习得与经验,它对学生综合素质的提高和职业能力的形成起着关键作用。Jennie等^[6]研究观点认为,存在于正式课程之外的隐性课程,能够吸引学生学习,促进其学习的可持续发展,提高学生可持续性素养。

2.4.1 视觉标识,融入思政、人文教育元素 如护理学院的院徽、院训,护理实训中心文化走廊、文化楼梯以及根据专业特点设置的儿童病房、母婴同室等,这种直观的文化,有利于启发学生的思维和灵感。各种指示标牌,不同功能的实训室、书吧、休息室等也成为学院独特的风景线,学生可以时时刻刻在这种轻松愉悦的环境中感受文化的熏陶和感染。另外,镶嵌护理学院院徽和“严谨、精致、仁爱、慎独”院训的工作服、工作牌以及巡考、监考牌等,既充分体现专业特色,又深刻表达人文内涵,实现课程人文、课程思政具体化。

2.4.2 人文素质教育月,发挥思政、人文教育功能

根据护理专业特点设立5月份为“人文素质教育月”,开展具有人文教育意义的系列活动,对于塑造学生的人生观、价值观具有重要的现实意义。包括:人文讲座,人文诗歌朗诵会、护理健康教育海报大赛和视频大赛、护士授帽仪式、护理技能大赛、护理情景剧表演等,将具有专业特色和内涵的仪式、文化渗透到人才培养中,让学生在感悟式、体验式学习中潜移默化,逐步形成敬畏生命、关爱生命、守护生命的自觉,逐步从“学医术”“悟医德”到“行大爱”。成立南丁格尔志愿者服务队,为学生提供体验社会、了解社会的实践机会,强化护生的社会责任感,培养学生的奉献精神与敬业精神,促进学生的全面发展。从而实现课堂内外、学校内外思政教育、人文教育的无

缝对接。

2.5 潜移默化,润物无声

“课程思政”强调所有教师都要承担育人职责,所有课程都要发挥育人功能。专业教师不仅要“授业”(即传授知识)、“解惑”(即掌握方法),更要“传道”,即培养学生的品德,教师要以德树人。古人曰:“亲其师,信其道”。教师优雅得体的言行举止、高尚的人格魅力、严谨的教学态度、高度的敬业精神,对护生的人文素质及未来的护士行为起着潜移默化的作用。“课程思政”之功成,需要在有无之间,即“有心的设计,无声的浸润”。因此,要求专业课教师具有较高的“育德意识”和“育德能力”,在课堂教学中要注意自己的言行,做到以行导人;要强化课堂规范与学生习惯养成,做到管理育人;要注意对学生赋予真情实感,做到以情感人;要注意发掘背景资源,做到以文化人。充分发挥课堂育人的主阵地作用,使课堂有温度,教师有情怀。

3 结语

课程思政、课程人文是一种教育理念、一种思维方式、一种教育实践,更是一个系统工程^[7],它将思政、人文教育融入到专业课程之中,既丰富了专业课自身的内涵,又挖掘了其育人的价值^[8],是推进“三

全育人”的重要环节和体现。同时,将课堂教学与隐性课程有机结合,实现专业教育、思政教育、人文教育的融合渗透、知行统一,为社会培养有理想、有温度、有情怀的护理事业接班人。

参考文献:

[1] 习近平在全国高校思想政治工作会议上强调:把思想政治工作贯穿教育教学全过程,开创我国高等教育事业发展新局面[N]. 人民日报,2016-12-09(1).

[2] 吕萍.“大思政”视域下公安院校思政育人模式的思考[J]. 法制与社会,2017(10):202-203.

[3] 李朝钦,徐敏. 高职院校专业教师“课程思政”育人工作探索[J]. 才智,2019(02):124-125.

[4] 史瑞芬. 让专业课堂“思政飘香”——从护理“人文课程”到护理“课程人文”[J]. 护士进修杂志,2019.34(14):1253-1256.

[5] 郭杰忠.“课程思政”教学改革的三点思考[J]. 南昌航空大学学报(社会科学版),2019,21(2):1-6.

[6] Jennie W, Debby C. Making the hidden curriculum visible; sustainability literacy in higher education[J]. Environmental Education Research, 2012, 18(6):783-796.

[7] 刘鹤,石瑛,金祥雷. 课程思政建设的理性内涵与实施路径[J]. 中国大学教学,2019(3):59-62.

[8] 陆道坤. 课程思政推行中若干核心问题及解决思路——基于专业课程思政的探讨[J]. 思想理论教育,2018(3):64-69.

(责任编辑:刘鹤香)

(上接第78页)

对学生综合实力进行对比与体现,这是一个整体化的评价,对于学生创新创业能力培养有着极大的帮助。

在专创融合课程中,教师可以率先对学生进行分组,对于岗位中的不同职位,学生可以就自己的兴趣或者教师的分配进行有效的安排。在进行评价时根据企业对于该岗位的量化考核对学生进行评价,从而让学生通过数字来体现自己真正的工作能力,提前适应企业的工作氛围。一个实践成果的产生,通常需要多个部门共同实现,在教育行业则是体现在小组合作完成实践项目,这就需要小组成员能够合理分工,各司其能,符合小组评价的基本原则。在进行实践评价过程中,还可以采取随机抽取的方法对学生进行综合素养的评价,以抽取对象来代表整体人群的水平,随机抽取要保证一定的规律性,在各个成绩分布阶段的学生中随机抽取一到两名同学。

4 结论

想要建设专创融合教育的口腔医学技术专业特

色课程,需要从教学模式、师资队伍建设、课程测评和课程考核等环节入手,构建以学生为主体、教师为引导的高效课堂,提高课堂的趣味性和活跃程度,以达到专创融合的效果,培养他们的创新意识和创新思维,从而提高学生的创新创业素养。

参考文献:

[1] 叶恬如. 专创融合视角下高校创新创业人才培养模式研究[J]. 中国市场,2020(14):167-168.

[2] 董晔,陈凤贞. 信息化背景下口腔医学技术专业教学改革的实践与创新[J]. 卫生职业教育,2019,37(06):49-50.

[3] 任秀英,王洋,方磊. 高职院校创新创业教育与专业教育融合的问题与对策研究[J]. 林区教学,2020(05):46-49.

[4] 蒲小猛,郭艳玲,王琳. 基于创新创业的口腔医学技术专业建设研究[J]. 卫生职业教育,2018,36(02):28-30.

[5] 程榆. 浅谈口腔医学技术专业口腔解剖生理学PBL教学[J]. 科学咨询(科技·管理),2020(01):51.

[6] 李爽. 口腔医学技术专业课程体系整体优化及效果研究[J]. 卫生职业教育,2019,37(19):41-43.

[7] 李月,翟晓棠,何勇. 基于职业实践的高职口腔医学技术专业课程改革[J]. 中国职业技术教育,2015(08):124-128.

(责任编辑:袁会峰)

民办高校教学改革研究的可视化分析 ——以新乡医学院三全学院为例

马忠诚

(新乡医学院三全学院外语系,河南 新乡 453003)

摘要: 目的 对民办高校教学改革研究开展可视化分析。方法 以中国知网数据库为数据来源,检索2010年-2019年间新乡医学院三全学院的教学改革文献,使用VOSviewer软件进行可视化分析。结果 2010年-2019年间,发文量逐渐增加,以医学为特色的学科、课程研究逐步深入,逐渐成为研究热点,新技术、新理念的应用范围增加。结论 提高研究质量,均衡研究领域,制定有针对性的支持政策是实现学校教学研究高质量发展的保证。

关键词: 民办高校;教学改革;可视化

中图分类号: G642.0

Visualization of literatures on teaching reform in private colleges

MA Zhong-cheng

(Foreign Language Faculty, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003) **Abstract:** **Objective**

To conduct visualized analysis of studies on teaching reform in private colleges. **Methods** Using China National Knowledge Infrastructure (CNKI) as the data source, teaching reform-related literatures of Sanquan College of Xinxiang Medical University from 2010 to 2019 were retrieved and visualized with VOSviewer software. **Results** From 2010 to 2019, the number of literatures published gradually increased, studies on specific medicine-based disciplines and courses deepened, gradually becoming research hotspots, and the scope of application of new technologies and concepts increased. **Conclusion** Improving research quality, balancing research fields, and formulating targeted support policies are guarantees for achieving high-quality development of teaching and research.

Key words: private college; teaching reform; visualization

随着国家高等教育体制改革工作的实施,民办高校的教育教学工作也面临着机遇与挑战^[1],如何进行改革,培养出更多符合国家和社会需要的应用型人才,是教学工作的最终目标和永恒主题,本文以新乡医学院三全学院为例,对教学改革相关的研究内容、热点和趋势开展可视化分析,提供更加宏观的视角,为教学改革研究提供实证支持。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

检索中国知网(CNKI)中收录的已经公开发表的文献,检索策略=主题:“教改”或含“教学改革”并且作者单位“新乡医学院三全学院”,检索年限为2010年-2019年。检索完成后,对检出文献进一步审核,重复文献以一篇计。

1.2 分析方法

以Excel软件统计检索文献的题目、发文期刊、年限等基本信息。采用可视化工具VOSviewer绘制关键词共现、作者共现、研究热点图谱。分析该校教

改研究的现状和趋势。

1.3 可视化说明

可视化是一种对大规模非数值数据或信息进行计量处理,并通过图形图像进行展示的方法。VOSviewer是由荷兰雷登大学开发的可视化分析软件^[2],可以实现对文献的知识图谱分析,从时间和空间维度提供有效信息。

2 结果

2.1 文献总体状况分析

某一学科领域内的研究文献年度产出分布情况在一定程度上能够反映出该领域研究的发展水平^[3],发文量是衡量一个学科或研究领域发展状况的重要指标^[4]。经过检索和审查,共纳入79例文献,将文献导入Excel,按时间顺序进行统计,结果(图1)显示,自2010年以来,涉及教改的文献发文量逐步增加,反映出教学改革研究逐渐受到重视,尤其是2019年,发文量急剧增加,显示教改研究的地位得到不断强化。

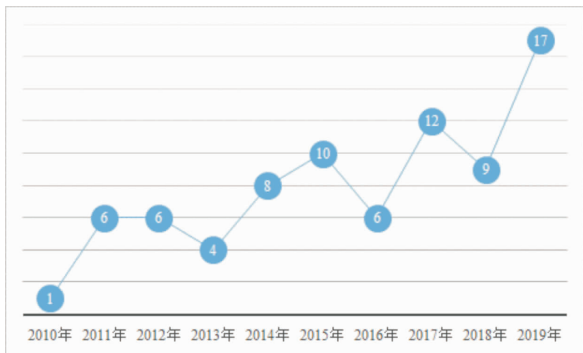


图1 2010年-2019年发文趋势

对文献分布开展可视化分析,期刊分布(图2A)结果显示,相关研究主要发表在《科技视界》、《教育科技论坛》、《新乡医学院学报》、《教育现代化》、《中国高等医学教育》等期刊上,而核心期刊仅两篇(《中国成人教育》^[5-6]),仅占全部文献的2.5%,从基金分布(图2B)来看,文献基金的主要来源为:河南省教育科学规划课题、河南省高等学校人文社会科学研究项目、新乡医学院教学改革研究项目、河南省高等教育教学改革研究项目、河南省高等学校重点科研项目,总计占比为31%,其他基金来源占比69%。

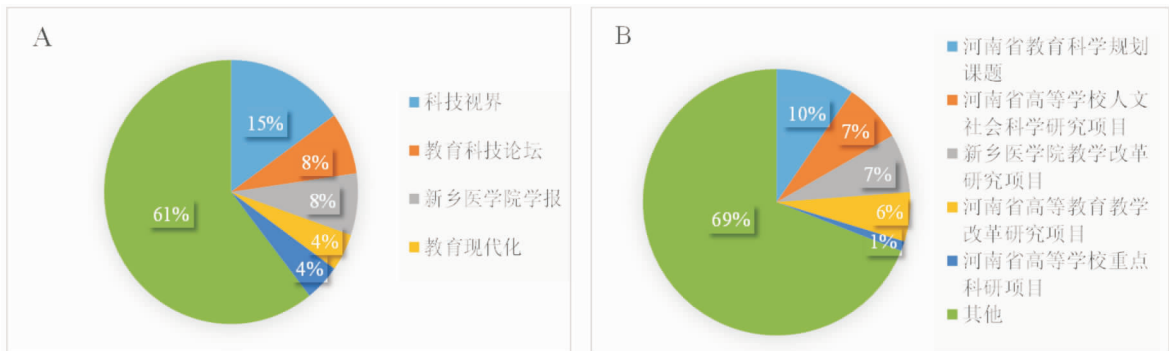


图2 文献期刊分布(A)和基金分布(B)

2.2 教学改革研究的热点动向

使用 VOSviewer 软件生成关键词共现 Density Visualization 热点视图(图3),根据节点数量、节点间的联系程度,颜色深浅不同进行匹配,颜色越亮表示密度越高,也表示该领域研究热点越高,热点视图是 VOSviewer 的一大特色^[7],热点图结果显示,在核心关键词中,高频关键词分别为:教学改革、实验教学、独立学院、实践教学、医学院校、改革,在关键词中涉及具体学科或课程的高频关键词分别为:临床微生物学与检验、医用化学、医学英语、组织学与胚胎学。

2.3 历史特征分析

关键词时间重叠图谱(图4)分析显示,2014年之前,相关教学改革的文献关注的焦点是教学现状和教学模式,2014年后,关注焦点更加多元化和具体化,对实验教学的关注程度提高,涉及具体的课程如《组织学与胚胎学》、《临床微生物学与检验》、《生物化学与分子生物学》等,尤其是2016年后,随着新技术新理念的出现,文献开始关注虚拟现实(Virtual Reality, VR)技术,以及产出导向(Outcome Based Education, OBE)和问题导向(Problem Based Learning, PBL)教育理念在高校教学中的具体应用。

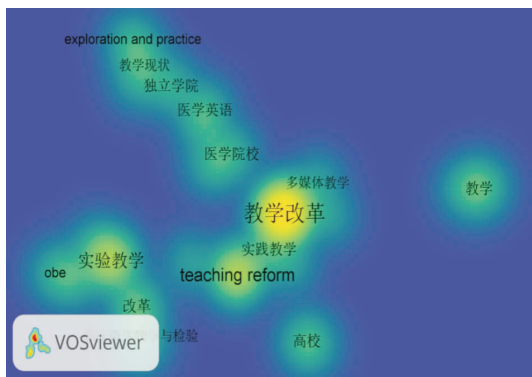


图3 教学改革研究热点图谱

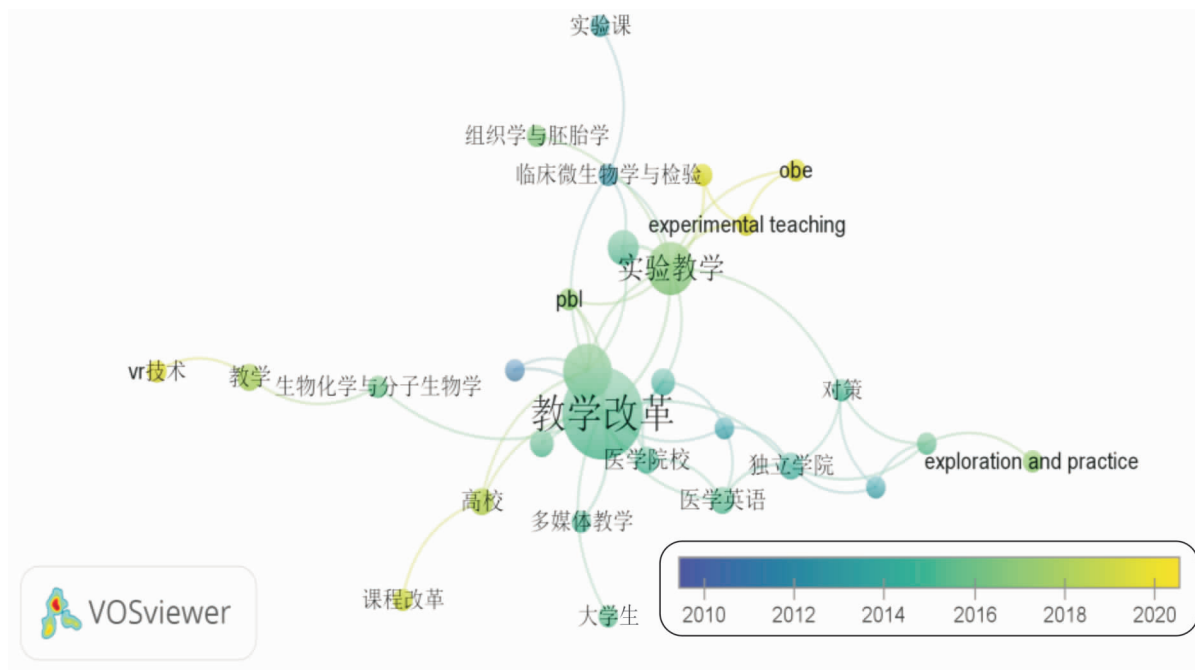


图4 关键词时间重叠图谱

3 讨论

2015年10月教育部、国家发展改革委和财政部联合印发的《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》中提出高校办学思路应向服务地方经济社会发展、产教融合校企合作、应用技术技能型人才培养转变^[8]。作为一所所以医学为特色的地方民办高校,新乡医学院三全学院积极响应国家号召,开展了积极探索,不断深化教育教学改革内涵。通过对该校2010-2019年间教学改革文献开展可视化分析,得出如下结论:

(1)教学改革日益深入,对教学改革的程度日益加强,各个部门都积极响应国家和学校号召,发文量日益增加。

(2)教学改革研究的内容更加丰富,从最初的宏观层面研究转向全方位研究,并且对具体课程,具体学科的研究逐渐增强,拓展了教学改革的广度和深度。

(3)特色更加鲜明,在可视化图谱中,医学院校、医学课程反复出现,显示出该校教学改革既依托学校特色,又强化了学校特色,民办高校产教融合政策不仅体现在教学层面,也应当体现在教学改革研究层面^[9]。

(4)新技术、新理念与教学改革研究深度融合。新技术、新理念既是教学改革的工具,也是教学改革研究的对象。教学改革紧跟技术潮流,思想潮流,既是民办院校发展的内生动力,也是满足社会发展的应有之义。

同时,可视化图谱还反映出目前高质量研究文献严重匮乏;学科、课程研究不均衡;新技术、新理念应用范围不广泛等问题,因此需要积极加强政策引导,学术引领,有针对性的进行解决,为学校的高质量发展作出积极贡献。

参考文献:

- [1] 高伟云,杨忠辉.民办高校可持续发展的障碍及其对策探讨[J].宁波大学学报(教育科学版),2004(02):39-41.
- [2] Nees Jan van Eck, Ludo Waltman, Rommert Dekker, et al. A comparison of two techniques for bibliometric mapping: Multidimensional scaling and VOS [J]. Journal of the American Society for Information & Technology, 2010, 61(12): 2405-2416.
- [3] 赵蓉英,王晴.近20年来国内竞争情报研究的结构特征与热点透视——基于CNKI的文献计量及可视化分析[J].情报科学,2016,34(3):166-172.
- [4] 李杰,郭晓宏,姜亢等.安全科学知识图谱的初步研究——以《Safety Science》期刊数据为例[J].中国安全科学学报,2013(04):153-159.
- [5] 靳瑞霞,王彦杰.“互联网+教育”视域下人文医学教育模式构建研究——基于《人文医学教育教学改革纲要》[J].中国成人教育,2017(12):75-77.
- [6] 陈东明,王彦杰,田庆丰.河南省城乡居民基本公共卫生服务利用现状及满意度调查分析[J].中国公共卫生,2017,35(1111):1-4.
- [7] 胡志刚,林歌歌,孙太安等.基于VOSviewer的我国各省市科研热点领域分析[J].科学与管理,2017,37(04):44-51.
- [8] 中国政府网.三部门引发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[EB/OL]. [2015-11-16] http://www.gov.cn/xinwen/2015-11/16/content_5013165.htm.
- [9] 万轶,沙鑫美,徐伟.民办高校产教融合人才培养的实施策略[J].创新创业理论与实践,2018,1(23):67-69.

(责任编辑:高姿)

新冠肺炎疫情期间居家录制微课方法初探

杨清云¹, 张改改²

(1. 新乡医学院三全学院教育技术中心, 河南 新乡 453000; 2. 新乡医学院三全学院医学工程学院, 河南 新乡 453000)

摘要: 随着信息技术和教育改革的不断发展, 传统的课堂教学模式越来越无法满足学生们多样化和个性化的需求。以短小精悍的视频为载体的微课为支撑的混合式教学模式, 可以灵活的将传统课堂教学优势与丰富的网络资源相结合, 从而实现教育教学的革新进而提高教学质量。新冠肺炎疫情期间, 无法进行面授课程, 全部转移到线上教学, 微课视频对混合式线上教学更是起着无可替代的作用。本文以新冠肺炎疫情期间, 教师在家进行微课录制的方法进行探索, 以为微课视频为主的线上混合式教学模式提供更多可以实践的方法。

关键词: 微课录制; 新冠肺炎疫情; 混合式教学

中图分类号: G642.0

A preliminary study on the method of recording micro-lessons at home during the COVID-19 epidemic

YANG Qing-yun¹, ZHANG Gai-gai²

(1. Educational Technology Center, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000; 2. School of Medical Engineering, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000)

Abstract: With the continuous development of information technology and education reform, the traditional classroom teaching mode is increasingly unable to meet the diversified and personalized needs of students. The mixed teaching mode supported by micro-lessons based on short and concise video can flexibly combine the advantages of traditional classroom teaching with abundant network resources, thereby realizing the innovation of education and teaching and improving the teaching quality. During the COVID-19 epidemic, face-to-face courses were not available, and all were transferred to online teaching. Micro-course video played an irreplaceable role in mixed online teaching. In this paper, the method of micro lesson recording conducted by teachers at home during the COVID-19 epidemic was explored, so as to provide more practical methods for online mixed teaching modes based on micro-lesson video.

Key words: micro-lesson recording; COVID-19 epidemic; mixed teaching

“微课”又叫做“微课程”, 是指运用信息技术按照认知规律, 以短小精悍的视频为表现形式, 针对某一知识点或者教学环节而设计开发的一种结构化数字资源。自2011年“微课”的概念在国内首次被提出以来, 因其主题突出、篇幅短小、应用灵活等特点, 特别适合“信息化”教育发展需要, 迅速被我国教育学者们所接受^[1]。随着2020年新冠肺炎病毒的肆虐, 开学日期被多次推迟, 响应教育部号召, 全国大中小学“停课不听课”, 线上混合式教学被迅速推广开来, 以知识点、碎片化为主的微课深受广大师生喜爱。家中没有专业微课录播设备, 电脑仅仅是家用为主, 配置参数一般, 配有简单的摄像头和并不专业的麦克风, 在设备环境如此简陋的情况下, 如何录制出精美的微课视频进而支撑线上混合式教学, 是本次研究首要解决的问题。

1 录制微课的前期准备

微课主要特点是小而精, 微课的“微”主要体现

在碎片化、精微化的发展趋势, 制作微课前首先选取制作微课的知识点, 在选取知识点时切忌贪多贪大, 选取的知识点必须有代表性, 精细到平时面授时不容易讲解清楚的重点、难点和疑点问题^[2]。在确定了录制微课的知识点后, 首先需要准备PPT的设计制作, 课程讲解类微课需结合PPT更能让学者所接受, 制作微课所使用的PPT和一般面授上课时所用PPT是有所区别的, 不论从色彩搭配, 图文搭配还是动画设计上都要更为精致, 并且多使用相关动画、视频配上简洁的文字去呈现, 让画面生动吸引眼球, 而不是一页PPT静止不动的长时间讲解^[3]; 其次, 结合PPT撰写微课制作讲解稿, 从知识点的引入、课程的讲解到课后作业或者问题的拓展, 要有全程的解说设计, 讲解稿要做到语言简洁有序, 重难点突出, 层次分明; 最后利用电脑对麦克风和摄像头(如果需要使用)进行调试, 设置到最佳状态^[4]。

2 在家微课录制的方法探索

新冠肺炎疫情期间,各种平时收费的直播平台和课程平台纷纷免费开放,让教师们的网络混合式授课有了更多的选择。但是因为网络的稳定性、直播平台的承载量和直播时的各种不确定因素,使得直播授课的时间受到很大的限制,教师必须结合授课实际情况提前进行微课制作辅助教学。通过调研测试,结合新乡医学院三全学院教师疫情期间实际微课录制情况,总结出比较实用又各具特色的3种在家录制微课的方法:

2.1 QQ 屏幕录制

我校教师在平时生活办公中一直在使用QQ,使用起来特别方便,对电脑配置基本上无过多要求,新版QQ自带了屏幕录制功能,简单易用,录制出来的视频画面清晰,文件尺寸不大,适合长时间进行录制和保存,疫情期间深受我校教师喜爱,是本次研究中使用最简便的一款微课录制软件,缺点是录出来微课视频相对单一无趣,如若能结合后期剪辑软件进行深度加工,便可制作出更优质的微课资源^[5]。

操作步骤:把QQ更新到最新版本,电脑端登录QQ,任意打开一个对话窗口,将鼠标移至QQ对话窗口的截图位置,在弹出的选择框中选择“屏幕录制”或者直接使用快捷键“Ctrl + Alt + S”,接下来可以选择全屏录制或者任意大小窗口录制,点击“录制屏幕”,按照之前设计好的步骤开始录制微课,最后,录制完成选择“结束录制”,自动生成微课视频,选择路径保存视频文件即可。

2.2 POLYV 录课助手

POLYV录课助手也叫做PLOYV直播助手社区版,支持视频录制播放功能,适用于软件教育以及文档讲课等场景使用,可以支持多排自由切换。相比QQ屏幕录制更为专业,可以录制摄像头内容,让录制出来的微课视频形式更加多样化,更加有趣味性,和专业录播教室录出来的效果更为接近,更容易抓住学习者的注意力,对电脑配置要求不高,特别适合教室居家进行微课录制。

操作步骤:到POLYV官网下载“录课助手”,并按提示进行成功安装,双击运行“POLYV录课助手”;在打开界面的左下方点击“添加摄像头”和“添加PPT”,摄像头画面可以设置在画面的任意位置、大小也可以根据需要进行设置,接下来点击界面右下角的“开始录制”按钮,进行微课录制,之后按设计好的步骤开始正常录课;最后等到录制完成,点击屏幕右下角“结束录制”按钮,再点击旁边“录制文件目录”,即可找到录制的微课视频。

2.3 Camtasia Studio 录制屏幕

Camtasia Studio是最专业的屏幕录像和编辑的软件套装。软件提供了强大的屏幕录像(Camtasia Recorder)、视频的剪辑和编辑(Camtasia Studio)、视频菜单制作(Camtasia MenuMaker)、视频剧场(Camtasia Theater)和视频播放功能(Camtasia Player)等。使用本套装软件,用户可以方便地进行屏幕操作的录制和配音、视频的剪辑和转场动画、添加说明字幕和水印、制作视频封面和菜单、视频压缩和播放等操作。

Camtasia Studio这款软件是三全学院各个教学单位一直在推广使用的微课录制和制作软件,不仅可以录课,还可以进行后期剪辑,功能十分强大,并且软件对电脑配置要求比较低,也比较适合我们疫情期间在家进行微课录制。

操作步骤:在网上下载破解汉化版Camtasia Studio软件,按照提示进行成功安装,双击运行Camtasia Studio软件;然后点击界面左上角“录制屏幕”后边的下拉三角,单击“录制PowerPoint”,Camtasia Studio界面隐藏,打开要录制的PPT,在加载项中单击“录制”,在弹出的界面右下角点击“开始录制”,便可以进行课程录制;最后,PPT播放完毕弹出的对话框选择“停止录制”按钮,选择保存位置后,对弹出的下一个对话框选择“生成录像”,这里只探讨录制方法,不展开讨论“编辑录像”。

3 微课群制作

所谓微课群,即使用相同的技术手段、相似的制作风格,对同一课程的不同知识点制作若干个微课组成的微课程群组。单个的微课无法支撑起一门课程的线上混合式教学,积少成多,将一门课程中适合制作微课的知识点制作成微课群才能更好的辅助线上混合式教学。

4 结束语

在信息化教育教学改革过程中,微课视频的制作和运用起着至关重要的作用。新冠肺炎疫情期间,将面授课程全部转移到线上教学,微课视频对混合式线上教学起着无可替代的作用,教师只有找对微课录制方法,精进自己的微课制作水平,就可以更为高效的提高学生的学习效率^[6]。本文以新冠肺炎疫情期间,教师在家进行微课录制的方法进行探索,希望可以以为以微课视频为主的线上混合式教学模式提供更多可以实践的方法。

(下接第93页)

新冠疫情疫情防控背景下大学英语“翻转课堂+任务型”教学模式探究

张松竹

(新乡医学院三全学院外语系,河南 新乡 453000)

摘要: 作为高等教育阶段的基础通识课程,大学英语课程教学改革从未停止过探索的脚步。在新冠肺炎疫情防控期间,利用现代教育技术进行网络授课作为教育部“停课不停学”理念的唯一实践方法,给大学英语教学改革提供了一个良好的契机。本文通过研究疫情防控期间在大学英语课程中引入“翻转课堂+任务型”教学模式的具体手段、方法及效果,以期在保障教学质量的同时,探索大学英语新的教学方法和理念,提升大学英语教育质量。

关键词: 新冠肺炎;大学英语;翻转课堂;任务型教学

中图分类号: G642.0

Research on the “Flipped Classroom + Task-based” language teaching during prevention and control of COVID-19

ZHANG Song-zhu

(Foreign Language Faculty, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000)

Abstract: As a basic general course in higher education, College English course never stops the pace of exploration in terms of teaching reform. During the prevention and control of COVID-19, using modern educational technology for network teaching, the only practical method to implement the Ministry of Education's concept of “suspending classes without suspending learning”, provides a good opportunity for college English teaching reformation. Through summarizing the specific practices, methods and effects of introducing the “Flipped Classroom + Task-based” language teaching mode into College English course, this essay aims to explore new teaching methods and concepts of college English and contribute to the continuous improvement of college English education.

Key words: COVID-19; college English; flipped classroom; task-based teaching

2020年初,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)肆虐华夏大地。为防止疫情扩散蔓延,教育部明确要求各地延迟开学。为贯彻实施“停课不停学”,笔者所在院校在各部门通力协作的基础上,为教师搭建或沟通各种网络授课平台,为“停课不停学”期间的教学活动做好了后勤保障工作。对于大学英语这种实践性较强的课程来说,对于已经习惯了面对面讲授的大学英语教师来说,网络授课是一种全新的挑战。但是,对于持续进行中的大学英语教学改革而言,也是一个良好的契机。在此背景下,在大学英语网络授课过程中引入“翻转课堂+任务型教学”模式,可以说是对大学英语教学改革作出的一次新的尝试和探索。

1 “翻转课堂+任务型”教学模式

教育部2017年最新版的《大学英语教学指南》中明确指出,“大学英语课堂教学可以采用任务式、合作式、项目式、探究式等教学方法,体现以教师为主导、以学生为主体的教学理念,使教学活动实现由

‘教’向‘学’的转变,使教学过程实现由关注‘教学目的’向关注‘学的需要’的转变,形成以教师引导和启发、学生积极主动参与为主要特征的教学常态^[1]。教学方法的运用应关注学生自主学习能力的培养,引导和帮助他们掌握学习策略,学会学习。教师要充分利用网络教学平台,为学生提供课堂教学与现代信息技术相结合的自主学习路径和丰富的自主学习资源,促使学生从‘被动学习’向‘主动学习’转变”。在此背景下,“翻转课堂+任务型教学”作为一种新的教学模式,对进一步深化我校大学英语教学改革,提高大学英语教学质量,有着积极的促进意义。

1.1 翻转课堂

翻转课堂(Flipped Classroom/Inverted Classroom)教学,是指在信息化的环境中,课前由课程教师将课堂的主要内容以微视频的形式进行录制并上传至网络,学生借助互联网在课前进行自主学习并完成相应的练习;课中由师生协作完成作业答疑、协作探究和互动交流等活动的一种新型的教学模式。

相对传统的教学模式,翻转课堂实现了四个方面的翻转。首先是授课流程的翻转,即将传统课堂的“课堂讲解—课后讨论”反转为“课前自学—课堂讨论”,让学生在课前通过网络自主学习课本内容,到了课堂上则针对自己在自学中不懂的题目进行自主讨论。其次是教学过程中师生角色的翻转,翻转课堂教学的课堂主体不是老师,而是学生;课堂内容不是老师对知识的逐字逐句讲解和学生的被动接受与记忆,而是学生的主动讨论和在教师引导下的答疑解惑。再次是教学工具的翻转,翻转课堂教学充分利用当前互联网技术迅速发展的优势,录制教学视频并上传互联网,不仅使授课不受时间和地点的限制,让学生可以充分利用碎片化时间来进行随时随地的学习,师生还可以通过学习社区进行学习交流、沟通探讨;最后是评价模式的翻转,翻转课堂教学采用截然不同的“基于学生学习全过程的持续观察、记录、反思而作出的发展性评价的”形成性评价方式,通过口头报告、阶段性考试、学生自评和小组成员互评的方式建立学生的电子学习档案,帮助老师更加明确教学运行中存在的问题和改进的方向,并及时修改或调整教学计划,从而获得更加理想的教学效果。

1.2 任务型教学

任务型教学法(Task - based language teaching)作为交际法教学与第二语言研究两大领域有机融合的重要产物,是从20世纪80年代开始逐渐发展起来的一种教学方法。它具体指的是,在语言教学工作中,要根据现实生活的交际需要来确定语言学习任务,由学生围绕这一任务制订计划并通过自己的努力去实现计划、完成任务,而且在这一过程中不断评估自己的学习^[2]。

英国语言学家 Jane Willis (1996) 在 A Framework for Task - based Learning 一书中把任务型教学过程分成前任务(Pre - task)、任务循环流程(Task - cycle)和语言聚焦(Language focus)三个阶段^[3]。在前任务环节,由教师设计任务并将任务分配给学生;任务循环流程环节由学生来发挥主动,首先学生分组执行教师分配的任务,并以任务报告的形式展示本组学生完成任务的具体情况;语言聚焦环节在学生报告任务完成情况的基础上在教师指导下进行进一步的语言操练。三个阶段环环相扣,通过具体活动和任务的演练来使用语言,从而促进学生语言综合应用能力,具有很强的实际操作意义。

“翻转课堂+任务型”教学模式将“翻转课堂”教学与“任务型教学”进行了有机融合。首先,课前教师通过发布小组任务的形式将学习资料以微视频

的形式发送给学生,让学生通过团队协作的方式完成教师布置的任务;在课堂上,学生作为课堂学习的主体,通过任务报告的形式来展示自己的学习成果,其他同学通过小组讨论、分组辩论等形式来完成知识的分解、消化和吸收,教师则作为课堂活动的组织者和指导者在学生遇到困难或者无法达成一致意见时给予一定的指导或参与讨论;课后,依托网络学习平台的作业功能和单元测试功能对学生进行听、说、写、译等全方位的能力培训和测试,从而督促学生将知识转化为实践,最终达到“能说会用”英语这门语言的最终目的。

2 疫情防控期间“翻转课堂+任务型”教学模式的具体实施方案

2.1 学情分析

“翻转课堂+任务型”教学模式的实施效果取决于学生。因此,在具体的教学改革应用于教学实践之前对学情进行详细的分析具有十分重要的意义。学习大学英语的学生均为大学一二年级的学生,在经过初高中阶段的英语学习后,他们已经掌握了一定的英语词汇基础、基本的句子结构及常见的几种从句,具备了自主分析长句或结构较为复杂的句子的基本能力以及听力理解、自主阅读、独立写作和一定的口语表达能力;学生对基本的网络知识及运用能力较为熟练,且对常用的网络授课平台可以做到熟练操作和使用,具备了较为充足的接受网络授课的经验,能够应对网络使用过程中出现的一些突发状况;学生们普遍具有较强的英语学习意愿和参与课堂活动的意愿,同时其在校期间与任课教师及其他同学之间培养的友谊也使之能够与教师和其他同学默契配合。

2.2 具体操作

“翻转课堂+任务型”教学模式的实现必须依托各类成熟的网络教学平台和交流平台。笔者所执教院校的大学英语课程授课主要依托于腾讯公司推出的多人聊天交流公众平台QQ群、外研社Unipus旗下的在线学习平台“U校园”APP,学堂在线与清华大学在线教育办公室共同研发的智慧教学工具“雨课堂”来进行,同时中国高校外语慕课平台(UMOOCs)作为课外补充材料供学生自主学习使用。

“翻转课堂+任务型”在新冠疫情防控时期大学英语网络授课过程中的具体操作如下:课前,教师在糅合单元重点、难点及新知识的基础上创建PPT、制作短视频和课前在线测试内容并上传至“雨课堂”和QQ群,让学生利用课余时间预先了解该单元

的新知识与重难点,并要求其通过“U校园”APP的学生端完成新课程内容学习后自主完成在线测试;同时,将学生划分为若干小组,并给每个小组分配相应的任务,要求组员在预习的过程中通过沟通、讨论和互相配合来完成小组任务;学生可以自行学习中国高校外语慕课平台上的资源以作课内知识的预习补充。课中,依托腾讯QQ平台的“群课程”和“屏幕分享”功能以小组为单位在课堂上进行活动展示、讨论、交流与反馈。课堂活动展示部分,由于网络授课存在的局限性,主要采用根据任务组内随机提问的形式进行展开;讨论和交流由学生自行以小组为单位在课前与课后进行,内容主要包括学生在自主学习时所采用的策略、课前自学中发现的问题和难题、学习材料的难易度及自我效能感等;课上反馈重在处理学生在预习时遇到的难题,特别是在经过课下讨论仍无法解决的难题以及学生在展示过程中暴露出来的问题和错误,由教师在课堂上给出进一步的指导后帮助学生在课下进行进一步的探索,从而真正做到对新知识的正确理解和熟练掌握。课后,师生、生生协作互动:首先,学生需在规定时间内通过手机或电脑客户端完成教师发布的书面作业和在U校园学生版APP上的练习和相应的测试,教师对学生成绩进行归档,详细分析并总结学生在本单元的学习中反应来的共性问题,然后适当调整下一次课教学工作的侧重点;小组各位成员对各自对本单元的学习和任务完成情况进行自评和互评,同时每位学生需将自己在本次课上学习到的新知识进行归纳整合后由教师进行整体评估。评估完成后再由教师反馈给全体同学并作为学生复习单元要点时的重要参考。

3 “翻转课堂+任务型”教学模式的优势及效果

在将该教学模式付诸教学实践一段时间后,对学生通过问卷调查及课后直接反馈的方式来了解学生对该教学模式的认可度和接受度。

通过整理并总结调查问卷和课后反馈的结果发现,该教学模式在帮助提升学生英语语言综合能力及自身的综合素质方面均具有明显优势,也取得了良好的教学效果。学生通过调动自身在学习过程中的主动性并积极参与教学活动的各个环节,不仅提高了实践能力和创造能力,也大幅度地提高了英语语言综合能力;学生通过运用学习平台和课前预习材料的自主学习,提升了自身的自主学习能力和独立承担责任能力;在教学任务构建中给学生设定的特定语言任务和语言环境让学生更加重视

语言意义、语言功能及结构形式,帮助其提高并增强了英语语言表达和输出能力;在教学过程中针对不同的学习材料设定明确的学习任务,调动了学生参与英语教学的积极性,让其明确了自己在教学活动中的主体责任,改变了学生在语言学习过程中被动接受的状态,使其真正做到“学有所用,学为所用”;针对不同学习层次的学生构建的难易度不同的学习任务也为学生之间的相互交流、学习、协作和互动营造了良好的环境;学生通过参与团队活动和组内讨论,培养和提升了其竞争意识、交流沟通能力、团队协作能力和辩证思维能力;学生之间的互相帮助也有利于其建立学好英语的自信心以及良好的人际关系。

与此同时,“翻转课堂+任务型”教学模式对教师自身职业素养的提升也具有好的促进作用。翻转课堂要求教师在熟悉教材内容的基础上具备较高的信息技术水平,才能制作出能够吸引学生学习兴趣的微课、短视频等学习资料,任务型教学要求教师能够根据教材设计出适合不同学习程度学生的学习任务。同时,教师在要求学生利用网络资源进行自主学习同时,还需充当监督者的角色,监督学生有效地利用网络资源。所以,“翻转课堂+任务型”教学模式不仅能够有效地提高学生的综合素质和能力,也能够有效地提高教师的自身素质和教学能力^[4]。

4 结论

综上所述,“翻转课堂+任务型”教学模式在新冠肺炎疫情防控期间具有较强的实用价值和现实意义。教师给学生提供丰富的学习资源和学习平台,以供学生自主学习,引导学生合理利用网络来促进自己的学习;教师根据课文主题增加口语练习来鼓励学生输出观点,在训练学生的语言实际应用能力的同时帮助提升学生的专业自豪感和使命感;教师采用翻转课堂结合任务型教学的授课形式帮助培养学生的自主学习能力和团队协作能力,为培养和提高医学生所必须具备的善于独立承担责任、自觉的协调意识、合作精神、交流技巧与能力和出色的医患、医患沟通意识等职业素养奠定了良好的基础。

作为大学英语一线教师,我们应当充分利用线下传统教学和线上网络教学的优势,根据学生的实际需求和课程教学的实际情况,打造“线下线上一体化”的教学模式^[5],破冰传统教学模式面临的困境,在培养学生自主学习、团队协作等各方面能力的同时,巩固大学英语的教学效果,提升大学英语的整体教育质量。
(下转第93页)

新冠肺炎疫情期间开展生理学实验线上教学的尝试与探索

罗虎, 范志茹, 任培乐, 马晓丽

(新乡医学院三全学院基础医学院, 河南 新乡 453000)

摘要: 线上教学具有资源广泛、内容丰富、学生喜闻乐见的优点,但是也有着教学资源质量参差不齐、学生教学效果难以评价等问题。本文通过对新冠肺炎疫情期间生理学实验线上教学的实践,分析了线上教学的优势与不足,并从学校、教师、学生等方面提出了改进的建议,希望能够对线上教学提供参考。

关键词: 新冠肺炎;生理学实验;线上教学;探索

中图分类号: G4

Attempt and exploration of online teaching of physiology experiments during the COVID-19 epidemic

LUO Hu, FAN Zhi-ru, REN Pei-le, MA Xiao-li

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

Abstract: Online teaching is characterized by extensive resources, rich content and being popular with students, but there are also problems such as uneven quality of teaching resources and difficulty in evaluating the learning effect of students. This article analyzes the advantages and disadvantages of online teaching through the practice of physiology experiment during the epidemic of COVID-19, and puts forward suggestions for improvement from schools, teachers and students, hoping to provide reference for online teaching.

Key words: COVID-19; physiology experiment; online teaching; exploration

2020年,一场突如其来的新冠肺炎疫情对我国各行各业造成了极大的影响。为了全力防控疫情,保障广大师生生命健康安全,国家提出了停课不停教、停课不停学的建议^[1-2],各地各类学校纷纷利用现有网络资源,积极开展线上教学活动。在互联网+教育模式下,网络技术被应用到学校教学、科研、办公、远程培训教育等多方面。虽然教育信息化发展的很快,但是在高校实际教学中发现,网络教学还是以日常的多媒体教学为主,而且使用内容也比较单一,主要是播放课件、小视频等,没有达到真正意义上的线上教学效果。通过本次线上教学活动的实施,使本人对线上线下教学工作有了更加深入的了解,对今后的教学工作具有指导意义。

1 生理学实验线上教学的过程

生理学是一门来自实验的科学,生理学实验是生理学教学的重要组成部分。为了能够达到与实验室上课一样的教学效果,学校统一安排,购买实验室虚拟仿真平台系统,教师们利用网络平台,采用线上教学与线下教学有机结合的授课方式,积极备课,设计制作各类短视频,并通过线上平台在线与学生进行互动交流,讨论实验中的关键环节,引导学生在实验操作前通过虚拟仿真平台预习实验做好充分的准备工作。根据线上教学内容讲解,对课堂练习、课后

作业等进行安排,要求学生课后在虚拟仿真平台反复练习并提交实验报告。在疫情防控的同时,保证了实验教学的正常进行,基本完成了教学任务,达到教学效果。

2 生理学实验线上教学的优势

2.1 有利于与线下课程教学的融合

网络技术在教育领域的应用,改变了传统的教学习惯和模式。线上教学方便、自由,内容丰富,但是对教师和学生都提出了新要求。在网络教学刚开始时,由于对新事物的好奇和兴趣,一些教师利用网络教学时花费大量时间和精力搜集资料,为了达到预期的课堂效果,想尽办法增加各类网络资源,甚至一些不相关的内容也被引入进来,造成教学目标不明确,教学内容与实际出现偏差。线上教学要求教师要做好线下备课和准备,需要学生要有一定的自觉性,而且线上教学让人与人之间交流越来越少。线下教学则方便知识的交流、促进沟通,但是教学时间不能自由安排,能够获取的知识量就会相对减少。因此,线上教学与线下教学相结合,可以发挥优势互补,更有利于教学目标的达成。

2.2 符合当前大学生的学习需求

网络技术和移动智能终端的普及,让随时随地地上网成为现实。特别是当前的大学生,手机

人手一部,电脑、平板等产品也不缺乏,这为学生进行线上教学提供了硬件保障。学生可以选择使用电脑或者手机进行操作,学生根据自己方便的方式选择学习工具,还可以参加线下的面对面教学,教学形式多样化。另外,线上教学中的资源都在网上,学生课堂上如果没有学习透彻,在课余时间还可以进行复学;在参与线下学习后,再次回看线上内容,更容易对知识有新的体会;线上内容可以多次回看,重复学习,温故知新,帮助构建完整的知识体系。而且学习时间更加自由化,学生甚至可以有效利用碎片化时间自主安排学习。此外,线上教学可以让学生在网上讨论区有发言的空间,线下面对面的交流中也有发声的机会,避免面对冷漠的屏幕孤独地学习以及教师满堂灌现象。学生通过讨论,亲身参与到学习中,容易对知识产生共鸣,提高学习的兴趣。学生更能感受到自己作为一个学习的主体而存在,有利于提高学生学习的主动性。

2.3 有利于实现教学资源共享

这次突如其来的疫情对我国各行业都产生了较大的影响,也让线上教学成为了热门。各类线上教学平台纷纷推出各类教学资源,丰富了教学的选择。比如慕课、爱课程、优课联盟等等。这些平台的线上教学资源的共同特点是资源优质,各类课程都是本校优秀教师精心准备的教学内容,使用学校的教师和学生都能分享名校名师的教学过程。而在线下,师生之间、生生之间的讨论与交流,也是资源共享、知识分享的过程。这次线上教学可以让资源更丰富,让学生可以从更多样的角度、更广阔的视野去理解生理学实验的理论及知识。

3 生理学实验线上教学的不足

3.1 教师的自主性不足

在大部分的时间里,很多教师教学都是通过线下与线上结合的形式进行的^[3]。纯粹的线上教学在大学里还不太多。这次疫情让线上网络教学得到了广泛的应用,在满足基本教学需要的同时,也暴露了一些问题。比如教师的自主性不足问题。在常规的教学过程中,教师通过线下备课、做课件、引用网络资源等形式准备课程内容,在教学过程中按部就班上课就可以了,相当一部分教师也很少接触线上教学。很多教师特别是非计算机、信息等专业的教师,对于各类网络技术的应用和操作都不熟悉,短时间内掌握线上教学的方法还有难度。这次线上教学的开展也是特殊时期的特殊对策,一些教师在家里网络基本条件不完善,孩子也需要上网课,繁琐的认证、注册和各类模块的操作让教师逐渐失去耐心,教师的

积极主动性受到了影响^[4]。

3.2 学生情况不一,难以检验学习效果

这次线上教学活动基本能够正常开展,大部分学生也都积极参与进来,在体验不同教学方式的同时,完成了学习任务,收获了知识。但是,线上教学过程中也发现,一些学生迟迟不能进入系统,影响了教学进度。一些学生不能按时上网打卡签到,一些学生露个面就下线了,课堂上安排的一些讨论学生参与率不高。虽然每节课程都按时完成,但是究竟教学效果怎么样,还很难评价。

3.3 线上教学对学校软硬件提出了较高要求

线上教学需要各类教学资源的支撑。首先要有具备线上教学的条件,比如网络平台、计算机等;其次要有合适的资源平台,各类平台也是参差不齐,收费不一;再者对教师和学生也提出了高要求。这些都是线上教学需要面对的实际问题。

4 新冠肺炎疫情期间开展生理学实验线上教学的建议

4.1 学校方面

(1) 加强线上教师队伍培训。随着科技的发展和教学的需要,线上教学将会是常态化的教学模式。因此,加强任课教师专业知识培训,让教师系统掌握线上教学平台使用的技能是最基本的要求。另外,学校通过线上教学公开课、互听互评、教学督导等多种形式,加强教师线上教学技能的训练,不断提高教师线上教学能力。

(2) 提供教学资源保障。学校要加强教学基础设施建设,普及网络化教学平台,配备充足的线上教学设施设备;要通过各类渠道收集购置各类平台教学资源,为线上教学提供保障。

4.2 教师方面

(1) 积极转变教学观念,适应线上线下教学的模式。这次特殊时期的线上教学让我们看到了网络教学的优势,在当前网络教学手段发达和资源丰富的时代,我们要积极适应新时代发展对教学提出的新要求。对于教师来说,要积极熟悉设备操作、课程安排以及教学内容的整合,因此线上教学对教师的素质要求更高。学生必须要严格按照限定的时间要求完成每个阶段的学习任务,才能得到相应的课程成绩和顺利完成课程任务。因此,这需要师生积极转变观念,适应时代发展的变化。

(2) 加强专业技能和教学知识的学习。线上教学是一个新的教学环境,对教师提出了新的要求,这需要教师在转变观念的同时,加强自身各方面能力的培育。首先,要加强专业技能的学习。熟悉计算

机和客户端的使用学习。熟悉系统的板块设计与使用要求,不断加强练习。其次,要加强教学手段和方法的创新。线上教学与传统课堂教学不同,面对虚拟的网络课堂,需要认真研究线上教学的技能技巧,掌握线上与学生互动交流的方法,将线上线下的教学方法整合,不断探索适应学生需求的教学模式^[5]。在具体的教学中,任课教师要根据教学计划和教学大纲,编辑调整所选用课程资源,组织好学生在线学习。在线教学过程中宏观把握所授课程,对引用的课程资源进行认真分析研判,针对学生学习情况进行适当调整和补充。针对网络教学特点做好教学准备,做到资料翔实,环节完整,教学过程具有可操作性。在教学中要过程完备,突出重点难点,合理设置直播、答疑、讨论、练习、作业、考核等环节,保证教学效果。

4.3 学生方面

(1) 准备必备的教学设备。线上教学实现了移动互联,只要有比较稳定网络的情况下通过手机、电脑、平板等都可以进行,这一点学生基本都已经实现。

(2) 掌握线上学习方法。课前,要根据教师的安排做好课程预习和上课准备,熟悉课程讲授的重

点;课堂上要认真听讲,积极参与课堂讨论活动,及时消化课程难点;课后,要及时总结,加强知识的巩固和学习,按时完成实验报告。

总之,通过这次网课学习,让我们对线上教学有了更加深入的了解和实践,线上线下相互结合,有效融合,能够对于生理学实验的教学起到事半功倍的效果。让我们积极转变思维,顺应时代发展和教育的需求,积极学习新技能,让科技在教学中发挥更大作用。

参考文献:

- [1] 教育部. 教育部关于2020年春季学期延迟开学的通知[EB/OL]. http://www.moe.gov.cn/jyb_xwfb/gzdt_gzdt/s5987/202001/t20200127_416672.html, 2020-01-27.
- [2] 教育部. 教育部:利用网络平台,“停课不停学”[EB/OL]. http://www.moe.gov.cn/jyb_xwfb/gzdt_gzdt/s5987/202001/t20200129_416993.html, 2020-01-29.
- [3] 唐红. 生理学混合式教学中在线教学内容的碎片化筛选与设计[J]. 中国卫生产业, 2019, 16(12): 138-139.
- [4] 李雪, 赵堃, 肖宇, 等. 混合式教学模式在生理学教学中的应用[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(30): 48-49.
- [5] 许建平, 向阳, 暨明, 等. 基于MOOC的混合式教学在生理学教学中的探索[J]. 基础医学教育, 2018, 20(10): 96-99.

(责任编辑:高姿)

(上接第87页)

参考文献:

- [1] 黎加厚. 微课的含义与发展[J]. 中小学信息技术教育, 2013(04): 10-12.
- [2] 王锐, 张岩文, 王玉山. 微课制作的实践与反思[J]. 物理通报, 2016(12): 32-35.
- [3] 王怀新, 梁艳. 教师在视频课程录制中应注意的几个问题[J]. 中国教育技术装备, 2019(09): 50-51.

- [4] 郭玉芳. 微课在高中化学翻转课堂教学中的应用初探[J]. 求知导刊, 2020(02): 34-35.
- [5] 吴彦良, 张朝红. 基于PPT的单播式微课制作方法及比较[J]. 教育教学论坛, 2019(49): 240-241.
- [6] 贾红霞. 微课制作过程中的反思总结——基于高中信息技术学科实践操作课型应用的微课[J]. 课程教育研究, 2019(16): 21.

(责任编辑:陈圆圆)

(上接第90页)

参考文献:

- [1] 王守仁. 大学英语教学指南[Z]. 教育部高等学校大学外语教学指导委员会, 2017.
- [2] Ellis, R. Task-based research and language pedagogy[M]. Language teaching research, 2000.
- [3] Jane Willis. A Framework for Task-based Learning[M]. Addison

Wesley Longman Limited, 1996.

- [4] 杨颖. 网络环境下大学英语阅读任务驱动型教学模式初探[J]. 科教文汇, 2018, (9): 170-171.
- [5] 洪炜. 混合式教学模式在高职大学英语课程中的应用[J]. 佳木斯职业学院学报, 2020, (3): 65-66.

(责任编辑:袁会峰)

护士共情能力的研究进展

闫浚玮

(新乡医学院三全学院护理学院,河南 新乡 453000)

摘要: 共情能力是护理人员必备的一种能力,也是做好优质护理服务工作的基础条件。本文主要从共情能力的含义、测量方法、作用及国内外研究现状出发,综述了共情对改善临床护士与患者之间关系、提高患者对护理服务满意度等影响,为护士共情能力的深入研究提供可靠的理论依据。

关键词: 共情能力;护患沟通;研究进展

中图分类号: R471

Research progress of nurses' empathy

YAN Jun-wei

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

Abstract: Empathy is an indispensable ability for nursing workers, and it is also a basic condition for good-quality nursing services. Based on the meaning, measurement methods, functions of empathy and the current research situation at home and abroad, this paper summarizes the influence of empathy on improving the relationship between nurses and patients and improving patients' satisfaction with nursing services, so as to provide a reliable theoretical basis for the in-depth study on nurses' empathy.

Key words: empathy; nurse-patient communication; research progress

随着社会的快速发展、医疗体制的改革和相关法律法规的修订与完善,人民群众的健康意识和法律维权意识均有所增强,与此同时,对就医质量的期望值更是越来越高^[1]。新医学模式的深入推广,使得医疗卫生服务中单纯的生物学角度的诊断和治疗已不能满足患者的就医需求,疾病治疗过程中的心理和社会因素不容忽视。由于社会对护理行业的认识不足,护士常常被误解为仅仅是医生的“跟班”,是只会根据医嘱执行护理操作的人^[2]。俗话说“三分治疗,七分护理”,便是对临床护理工作重要性的最好诠释。作为提供“七分护理”的护理人员来说,则肩负起了更多的责任。研究表明^[3-4],80%以上的护理矛盾及纠纷源自于护患沟通不到位,而护理人员与患者及家属之间缺乏沟通和相互理解是造成护患纠纷的主要原因。因此,如何与患者建立良好的护患关系成为了当前我国医院护理人员的重要工作任务和业务核心内容。良好的护患关系有助于患者疾病的康复,有利于护患之间的相互理解和支持,进而提高患者的护理服务满意度和护士的工作满意度。临床护理工作旨在为人类的健康服务,护患关系是一种帮助性关系。而在所有形式的帮助性关系

中,共情都起着极为重要的作用,有利于建立和发展良好的护患关系。

共情作为一种人格特质,是指从他人的角度,对其情绪、需求与意图的一种将心比心的体会和理解^[5]。作为一种重要的沟通交流技巧,共情既是一种能力,也是一种态度。目前,共情已经成为国内外护理学界的研究热点之一。护理人员通过运用共情,可以使患者更加理解护理工作,更加信任护理人员,同时患者许多心理上的需求也得到了一定程度的理解和满足,护患之间产生共鸣,护患沟通的效果增强,减少了不必要的误解和纠纷,进而有利于护理服务工作的顺利开展^[6]。本文对护士共情能力的概念、测量方法、作用和国内外现状进行综述,以期对日后护士共情能力的实施和进一步的研究提供方向。

1 相关概念

1.1 共情

共情(Empathy)一词起源于德国术语“Einfühlung”,又被称为移情、同理心、心理移位等,最早由德国哲学家 Robert Vischer(1873年)提出。随后,

Edward Titchener (1909年) 用了一个英文新词“empathy”取代了“Einfuglung”, 他认为人用心灵来感受他人的情绪与情感的过程即为共情^[7]。作为人本主义心理学的创始人, Rogers (1957年) 认为^[8], 共情是指站在他人的立场, 对别人的处境和情感的一种认同和理解。关于共情的概念, 由于认识的角度和研究的侧重点不一样, 至今还未有统一的界定方法。在心理学上, 共情通常包括3个方面的内容, 分别为认知性共情、情感性共情和行为性共情。其中, 认知性共情是指对他人思想和情绪的理解; 情感性共情是指对他人产生的一种无意识的共鸣; 行为性共情是一种共情体验的沟通形式^[9]。因此, 共情能力通常被认为是一个人能够感同身受地认同和理解别人的处境和情感的能力, 是一种换位思考的能力。

1.2 护士共情能力

在临床工作中, 护理人员为患者这一特殊的群体服务, 其共情能力的高低将会直接影响到护理服务工作的质量。WJ Reynolds 的研究中^[10], 提出了一个与护士相关的共情能力的定义, 即护士理解患者的感受并为其提供帮助性的人际沟通的能力。通过对心理学、护理学的大量文献进行综述, 可以把护士共情能力的概念概述为: 在临床护理实践的过程中, 护士能够从患者的角度出发, 正确地感知患者的情绪, 识别并评价其情感状态, 从而采取有针对性的护理措施, 以满足患者身心需要、减轻心理痛苦的一种情感体验的能力^[11]。

2 共情能力的测量

据相关研究报道, 共情能力测量的方法主要从三个不同的角度进行, 包括自我评价法、患者评价法和观察者评价法, 使用的测量工具达20个量表之多。每一种测量工具都有其适用范围, 但目前还没有统一的共情测量工具。

2.1 国外共情能力测量工具

国外对于共情的研究开展得比国内要早, 常见的共情能力测量工具有: Hogan 共情量表(the Hogan Empathy Scale), 由Hogan 等人编制而成, 主要用来测量认知性共情水平或观点采择方面的共情, 信度范围为0.71~0.84^[12]; 美国学者Davis 于1980年编制的人际反应性指标共情量表(the Interpersonal Reactivity Index, IRI) 具有较好的信度和效度, 被广泛应用; Leuder 等于2001年编制的雷诺兹共情量表(the Reynolds Empathy Scale, RES), 可以用来评估护士和患者交流中的动作和想法; 美国杰弗逊大学的 Mohammadreza Hojat 博士及其课题组成员编制的

杰弗逊共情量表(The Jefferson Scale of Empathy, JSE), 可以用来测量医务人员和医学生的共情能力。

2.2 国内共情能力测量工具

国内关于共情能力测量的工具主要有杰弗逊共情量表中文版、中文版人际反应指针量表、临床护理人员共情能力测评量表等。其中, 经安秀琴等人翻译、回译和文化调试后的杰弗逊共情量表中文版是目前国内最常用的测量医务工作者共情能力的量表。

杰弗逊共情量表(the Jefferson Scale of Empathy, JSE) 由美国杰弗逊大学医学教育和健康护理研究中心 Mohammadreza Hojat 博士及其研究小组成员于2001年编制^[13], 该量表属于自评量表, 用来测量个体的共情水平, 有医务人员和医学生共两个版本。其中医务人员版本(the Jefferson Scale of Empathy - Health Professionals, JSE - HP) 经安秀琴等^[14]人经过严格的文化调试, 形成了JSE - HP 中文版, 并进行了信效度检验。该量表由三个维度共20个条目组成, 其中观点采择10个条目, 情感护理7个条目, 换位思考3个条目。量表采用Likert 7点计分法, 全部条目得分总和即为量表总得分。因目前国内外尚未建立共情得分的常模, 因此量表得分越高, 说明被调查对象的共情能力水平越高。该量表具有良好的信度和效度, 内部一致性Cronbach's α 系数为0.750, 分半系数为0.771, 可以用于医务工作者共情能力的测量。

中文版人际反应指针量表(the Interpersonal Reactivity Index - C, IRI - C) 是由我国台湾学者詹志禹依据美国学者Davis 的人际反应指针量表(IRI) 修订而成^[15]。该量表由四个维度共22个条目组成, 四个维度分别为观点采择、共情关注、想象力和个人痛苦。量表采用Likert 5点计分法, 得分越高说明被调查对象的共情能力越强。该量表的信效度良好, 内部一致性Cronbach's α 系数为0.750, 分半信度为0.734, 可以用于共情能力的测量。

临床护理人员共情能力测评量表是王巧红等^[16]人结合我国的共情研究编制而成。该量表包括三个维度, 分别为护士对病人的心理认知、情感体验和行为帮助, 共28个条目组成, 信效度良好。该量表的内部一致性Cronbach's α 系数为0.856, 分半信度为0.771, 可用于护理人员共情能力的测评。

杨辉、邱玉芳等^[17]采用Delphi法, 初步建立了临床护士共情能力评价指标体系, 目前该体系仍在进一步的探索与研究之中。

3 护士共情的作用

3.1 共情有利于护患关系的和谐

在临床工作中,共情是护理人员必备的基本素质之一;通过恰当共情,可以增加护患之间的信任,促进护患沟通,有利于良好护患关系的建立。刘丽双等^[18]通过对哈尔滨市4所医院共263名临床护士的调查研究发现,共情能力高的护士,其临床沟通能力也高,进而有利于提高护理服务的质量及患者对护理人员工作的满意度。应文洁^[19]研究发现,在抑郁症患者的护理中应用共情技术,有助于患者生活质量的提高,有利于良好护患关系的建立。孙建琴^[20]通过对深度烧伤患者进行共情护理发现,共情可以改善患者的不良情绪,增强患者康复的信心和积极性,提高患者的配合度,进而减少护患纠纷的发生。

3.2 共情有利于护士的专业成长

在马斯洛的需要层次理论中,人类最高层次的需要是自我实现的需要。共情可以促进护患沟通,有利于良好护患关系的建立;而良好的护患关系能够促进疾病的康复,增加护患之间的理解与支持,使护士感受到自身对患者的帮助,进而有助于自我价值的实现。旷鹏等^[21]通过对武汉市二甲及以上综合医院共63名中医科护士进行调查研究发现,提高中医科护士的共情能力,可以提升其工作满意度。高俊芳等^[22]研究发现,护士长的共情能力与其护理工作满意度呈显著正相关($r = 0.968, P < 0.001$),与其离职意愿呈显著负相关($r = -0.827, P < 0.001$)。在刘倩雯等^[23]人的研究中,通过对年轻护士进行共情能力培养干预,可以有效提高护士的工作主动性和成就感,进而达到改善护患关系和减少职业倦怠的目的。

4 护士共情能力的国内外研究现状

4.1 护士共情能力国外研究现状

4.1.1 国外护理学领域对共情的早期研究

国外对共情的研究,早在上世纪初就已经展开,并且是全方位地从心理学、社会学以及哲学等多个学科、不同的角度对共情能力进行了深入的探究。上世纪50年代,Carl Rogers教授^[24]在美国护士协会发表了关于护理人员共情能力的演说,随即共情被引入到护理领域,并得到了国内外护理学者广泛而热烈的讨论和研究。

4.1.2 国外护士共情能力的研究

有研究表明^[25],如果一个护士具备了良好的共情能力,她就能够较好地感知、理解并把握患者的需求与愿望,体

会患者的痛苦处境与迫切的心情,并会尽最大的努力为患者提供支持帮助。LD Hope - Stone等^[26]进行了护士共情能力与癌症及临终病人心理改善的相关性研究,结果表明共情能力是一种非常重要的沟通能力,通过共情可以改善癌症及临终病人的心理问题。LEE Y等^[27]调查发现,已婚的护士中,年龄越大,其共情能力越强且能较快地捕获到患者的心理需求,为患者提供及时有效的情感支持。共情的最大功能就是能够增加护理人员与患者之间的相互尊重、理解与信任,提高患者的满意度,促进疾病治疗与身体康复,改善患者功能障碍,提高患者的生活质量与水平。Kelly等^[28]人认为共情的最终目标是使病人真正感受到有效的护理,增加其对护理服务的满意度,进而有利于疾病的康复。Colville^[29]在对儿科重症监护室护士的共情能力进行研究时发现,儿科重症监护病房的护士具有相对较高的共情能力,并指出共情是有效护理的重要因素,通过恰当且有效的共情,可以提高患者对护理服务质量的满意度。

4.1.3 国外关于护士共情能力培养的研究

共情包括基本共情和治疗性的共情,基本共情是自然存在的,而治疗性的共情需要通过后天习得。国外有研究表明对护士及护生共情能力进行有针对性的培训可以在一定程度上提高其共情水平^[30]。在培训方式上,心理剧、情景模拟、角色扮演等小组辅导的形式应用较为广泛,如Laura Cunico等^[31]的研究采用情景模拟的方式,对护理专业的学生开展共情能力的培训,结果显示,与培训前相比,经过情景模拟培训的人员的共情能力得分有显著的提高;在培训时间上,国外关于共情能力的培训研究较多,对于临床护士共情能力的培训,时间长短不一,从6个小时到105个小时不等;在培训内容上,多为沟通与共情的相关理论知识、心理学知识、积极的倾听与换位思考等^[30]。

4.2 护士共情能力国内研究现状

国内对于共情能力的研究起步较晚,但由于其对护理工作有着极大的促进作用,因此受到了众多护理学者的重视,并对其进行了探索与研究。

4.2.1 国内护士共情现状研究

史瑞芬等^[32]研究发现国内外护士的共情现状均不太理想,且国内护士的共情能力与国外相比相对偏低。曲阳阳等^[33]研究发现,儿科护士共情能力处于中等偏下水平。马玉蓉等^[34]通过对山西省的183名安宁疗护护士进行调查研究,发现安宁疗护护士的共情能力得分较低。

4.2.2 共情能力影响因素的研究

刘颖颜等^[35]通

过对社区护士共情能力影响因素调查研究发现,在社区护士中,非独生子女出身护士的共情能力明显高于独生子女出身的护士($P < 0.05$),且职业满意度与共情能力呈现正相关关系($P < 0.05$)。李静^[36]的研究探讨了精神科护士的共情能力与关怀能力的关系,研究发现通过心理干预手段可以提高护士的共情能力和关怀能力,有助于营造良好的工作氛围。在刘凤等^[37]研究中发现,护士的共情能力与职业倦怠之间存在显著相关性($P < 0.001$),护理管理者可以通过提高护士的共情能力,使患者感受到更多的理解与尊重,有力地促进护患关系的和谐,进而减少职业倦怠的发生。

4.2.3 护士共情能力培养的研究 护士自身具有基本的共情能力且共情具有较高的可塑性,可以通过后天有意识地学习和训练来加强与提高^[38]。张凤勤等^[39]对新护士开展高级着装式老年模拟服体验式教学,使新护士通过角色扮演的方式体验老年患者的真实感受,激发及升华新护士的共情能力。江薇等^[40]从提高护士对患者实际需求与患者心理活动的认知着手,以护理人员为研究对象,采用巴林特小组活动的方式,进行护士共情能力的培养与提升,以达到实施人文护理的工作目标。在董开兰^[41]的研究中,选取骨科护士作为研究对象,对其开展团体心理辅导培训,结果显示该种培训方式有效提高了护士的共情能力,且护士的职业倦怠感明显降低,护理工作质量得到了显著的提高。

纵观国内外文献,关于护士共情能力的研究,一是研究对象主要聚焦在儿科护士、产科护士、急诊科护士、肿瘤科护士等具体某个科室的护士;二是研究内容主要是护士共情能力现状,以及如何提高护士的共情能力等等。作为护理人力资源的重要组成部分和新鲜血液,低年资护士由于其临床经验相对不足,在临床护理工作中,很难举重若轻地化解护患矛盾与纠纷,这将会直接影响护理服务的质量和护理人员的素质,因此,开展低年资护士共情能力的相关研究很有必要。再者,关于护士共情能力影响因素分析的研究报道大多以量性研究为主,可增加质性访谈等研究方法,以丰富护理人员共情能力的研究内容;同时,护士共情能力相关的大范围被试研究较少,这将很难为提高护理人员共情能力的干预研究提供全面的借鉴与指导。

5 小结

综上所述,良好的护患沟通是优质护理服务顺利开展的重要前提。共情作为一种重要的沟通交流技巧,可以帮助患者治愈疾病、恢复健康,提高患者

对临床护士工作的满意度,同时,也可以增强临床护士的职业价值感,有利于护理服务质量的进一步提升。因此,对临床护士的共情能力进行深入地探索与研究非常有必要。

参考文献:

- [1] 杨兰香,王梅,陈献乐,等.加强临床实习护士护患沟通能力培养的研究[J].护士进修杂志,2016,31(11):974-975.
- [2] 谢小红,魏侍萍,陈萍,等.责任护士沟通能力对护患关系的影响[J].护理研究,2016,30(10):3804-3806.
- [3] 徐玉英.护患沟通在构建和谐医患关系及防范医疗纠纷中的临床效果评价[J].中国实用医药,2017,12(12):195-197.
- [4] 马丽.浅谈如何有效降低护患纠纷的发生率[J].基层医学论坛,2017,21(15):1984-1985.
- [5] Hoffinan M. L. Interaction of affect and emotion in empathy[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1984:103-131.
- [6] 童良娥,谢志斌.共情护理在抑郁症患者中的应用[J].护理实践与研究,2016,13(08):149-151.
- [7] Titchener E. Elementary psychology of the thought processes[M]. New York: Macmillan, 1990:211-217.
- [8] 王长虹,丛中.临床心理治疗学[M].北京:人民军医出版社,2001:55-82.
- [9] Gladstein GA. Empathy and counseling outcome: An empirical and conceptual review[J]. Counseling Psychologist, 1997, 6(04):70-79.
- [10] WJ Reynolds, B Scott. Empathy: a crucial component of helping relationship[J]. Psychiatr Ment Health Nurs, 1999, 6(5):363-370.
- [11] 邱玉芳,杨辉,宋丽萍.护士共情能力的研究进展[J].护理学杂志,2007,22(19):79-81.
- [12] Hogan R. Development of an Empathy Scale[J]. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1969, 11(33):307-310.
- [13] Hojat M., De Santis J., Shannon S. C., et al. The Jefferson Scale of Empathy: a nationwide study of measurement properties, underlying components, latent variable structure and national norms in medical students[J]. Advances in Health Sciences Education, 2018, 23(5):899-920.
- [14] 安秀琴,杨辉,徐建萍,等.杰弗逊共情量表的编译及评价[J].护理研究,2008,22(8):2063-2064.
- [15] 詹志禹.年级、性别角色、人情取向与同理心的关系[M].台北:台湾政治大学出版社,1987:7-14.
- [16] 王巧红,杨辉.临床护理人员共情能力测评工具的研制[J].护理研究,2009,23(5):1402-1409.
- [17] 杨辉,邱玉芳,宋丽萍.临床护理人员共情能力评价指标体系的初步研究[J].护理研究,2007,21(11):3072-3074.
- [18] 刘丽双,杨玉辉,徐文翠.护士临床沟通能力的影响因素分析[J].护理管理杂志,2015,15(11):770-772.
- [19] 应文洁.共情护理对抑郁症患者抑郁情绪及生活功能的改善作用[J].中国民康医学,2017,29(11):69-71.
- [20] 孙建琴.共情护理在深度烧伤患者中的应用效果[J].西南国防医药,2016,26(3):316-317.

人乳头瘤病毒的分子生物学检验技术进展

贾克利, 王卫芳, 张锐, 朱欢欢, 刘静, 赵轶, 姚梦娜, 王晔, 杜纪英
(新乡医学院三全学院医学检验学院, 河南 新乡 453000)

摘要: 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是引起女性宫颈癌及宫颈组织癌前病变的重要因素, HPV的临床筛查具有重要意义。HPV离体后失去繁殖能力, 无法进行体外培养, 所以对其的检测主要以分子生物学为主。本文详细的分析和梳理了 HPV的分子生物学检验手段。

关键词: HPV; 分子生物学检测技术; 宫颈癌

中图分类号: R-1

Development of HPV molecular biology test technology

JIA Ke-li, WANG Wei-fang, ZHANG Rui, ZHU Huan-huan, LIU Jing, ZHAO Yi, YAO Meng-na, WANG Ye, DU Ji-ying

(School of Medical Laboratory Science, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000)

Abstract: Human papillomavirus (HPV) is an important factor that causes cervical cancer and precancerous lesions of cervical tissue in women, and its clinical screening is of great significance. HPV loses its ability to reproduce after being isolated and cannot be cultured in vitro, so its detection is mainly based on molecular biology. This article analyzes and sorts out the molecular biology test methods of HPV in detail.

Key words: human papillomavirus (HPV); molecular biology detection technology; cervical cancer

在临床上, 宫颈癌不是一种罕见的疾病, 特别在相对不发达地区, 宫颈癌是成年女性的第二常见癌症。据有关调查报告显示: 2018年全球约有57万新发宫颈癌病例^[1]。熊煌果等人研究表明, 高危型的HPV的感染率与女性的年龄呈正相关性^[2]。朱科静等人对2017—2018年吉林省15—35岁性活跃人群人乳头瘤病毒感染研究中表明, 活跃人群HPV感染率较高^[3]。

2018年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)数据显示全年死于宫颈癌的女性约有31.1万名^[4]。临床中对确诊宫颈癌患者的癌组织进行检测, 发现绝大多数都可以检测到HPV^[5]。HPV病毒为球形, 直径约有0.045~0.055 nm, 无包膜, 为环状DNA双链结构^[6]。宫颈癌是癌症中首先确定的由单一原因引发的癌症。2008年哈拉尔德·楚尔豪森获得诺贝尔生理学奖, 他的研究成果中阐明了HPV的感染路径、可能入侵部位以及病毒增殖传播和引发宫颈癌的全部过程^[6]。这一研究成果为HPV的检测提供重要理论基础。

现阶段HPV检测主要以分子生物学的方法为主, 以其蛋白质、核酸为研究对象。在临床医学中的

应用, 主要表现在对HPV的基因鉴定、核酸检测以及其表达产物的检验分析^[7]。例如直接分子杂交检测技术、PCR分子检测技术、新兴检测技术实时荧光定量PCR法。

1 直接分子杂交检测技术

原位杂交利用了核酸分子的碱基互补配对原则, 使探针DNA和目的基因结合成杂交分子, 可在组织或细胞中定位到HPV的DNA。该项技术能定位可疑DNA的具体位置, 具有特异性强、敏感度高优点, 但是该检测方法对样本的质量要求较高, 需要耗费大量劳动力, 还有高额的成本, 因此现阶段无法大量在临床中开展。

2 PCR分子检测技术

2.1 DNA测序法

DNA测序是对PCR产物的碱基序列进行分析, 然后将测序产生的结果与DNA文库进行对比, 辨别HPV的分型。DNA测序能够避免多种交叉反应, 检测出不同HPV型别, 其特异性较好^[8]。但是, 检测多重感染的不同序列, DNA测序法的检测对其

收稿日期: 2020-06-15

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目指导计划(19B320015)。

作者简介: 贾克利, 女, 助教, 硕士, 研究方向: 临床分子生物学检验, Email: 948147549@qq.com。

通信作者: 杜纪英, 女, 讲师, 硕士, 研究方向: 临床微生物与免疫学, Email: 1500488090@qq.com。

敏感度低,有时因混合型在测序时无法读出序列而导致结果无法判断。虽然快速测序法可对临床标本进行高通量的常规检测,但依旧耗时间久、费用较贵。

2.2 限制性聚合酶链反应技术

该技术产生的大量片段,可以在凝胶电泳上辨别。因为 HPV 的分型不同,所以它们的序列也各不相同。因各个基因的酶切位点不同,酶解产物不同,所以在凝胶电泳上大小与位置不同。根据在凝胶电泳上产生的片段来辨别高危型 HPV 的分型。该技术操作简单且分型时间短,但对引物的要求高。

2.3 共同引物 PCR

此技术基本可以通过一次反应检测同类所有相关型 HPV 病原体,与普通 PCR 技术相比较,它具有的快捷、高通量的优点更加明显。使 HPV 的检出率明显提高,确保了患者的及时治疗。

3 新兴检测技术

3.1 流式荧光杂交法(Luminex,MAP)

此法能测出多种高危型 HPV,在检测的过程中要先将含有寡核苷酸的探针(固定有多种荧光色的乳胶颗粒)所属的微粒分散体系混合,然后根据碱基互补配对原理,再加入 Biotin 标记的 PCR 产物,使得微球上的寡核苷酸探针与 PCR 产物进行杂交,最后加入藻红蛋白标记的 StrepAvidin。在反应过程中结合为杂交体(微球—寡核苷酸探针—PCR 产物—Biotin—Strepavidin—PE 复合物),测定时的微球会经过两激光,一激光确定微球上的 PE,另一激光确定微球上固定的探针类型,然后可以确定标本是否感染了对应的 HPV 亚型。在一些宫颈癌筛查试验过程中,研究人员发现流式荧光杂交法,具有高速度、高特异性、高灵敏度等优点^[9-10]。

3.2 实时荧光定量 PCR 法(real-time quantitative PCR,RT-PCR)

荧光实时定量 PCR 技术是在寡聚核苷酸引物作用下的模板 DNA,通过“变性—退火—延伸—合成”一周期的多次循环,扩增后的产物急剧积累,可通过线性关系来进行分析^[11]。该法可对 HPV16 和 18 型进行定量分析检测,具有高特异性和高准确性。该技术把基因扩增和结果分析放到单管密闭环境中,避免了污染和不能定量的问题,是测定 HPV 的极好方式。哈尔滨医科大学附属第一医院检验科用此法对 424 例门诊患者阴道分泌物中 HPV 的 8 个基因型(HPV16、18、31、33、45、52、56、58 型)进行了检测。通过对数据的分析之后,发现这种方法操作简单、反应迅速^[12]。目前,这种方法的应用较广泛。

4 结论

宫颈癌作为女性健康的第二大“杀手”,主要原因就是由 HPV 感染引起的,定期做 HPV 的检测是十分有必要的^[12]。Anne Hammer 研究表明,HPV 能够在人子宫颈中建立潜伏期^[13]。周萍研究表明 HPV 感染阳性率随宫颈病变程度的加重而增高^[14]。因此 HPV 检测为宫颈癌早预防、早诊断、精准分型和治疗管理提供了完整解决方案。HPV 可分高危型和低危型。研究表明,高危型 HPV 的持续性感染引起的宫颈癌风险更高,所以对其检测更有意义。

宫颈癌检测最初使用的是细胞学检查,但其灵敏度低,会出现漏诊现象,而 HPV 分子检测能够检测 HPV 分型,因此 HPV 分子检测技术正逐步取代传统的细胞学检测。现在我国 HPV 的分子检测技术得到了迅速发展,出现了很多新型技术,如高端的液态芯片技术、荧光定量 PCR 技术等,这些新兴技术会成为一种新的趋势。

国家相关政策规定,对没有做过宫颈癌检测的农村妇女进行免费筛查,加强对宫颈癌进行预防和治疗。多项研究表明,使用免疫抑制剂的免疫缺陷人群发生宫颈癌的风险会有所提高^[15],更推荐这部分人群进行检测筛查。

分子生物学检测技术的不断发展、不断进步、不断成熟,使得更多的 HPV 的高危分型得到检测并且能够将其具体分型。另外,近年来实验室也对 HPV 的 RNA 检测技术进行了不断的创新,极大的促进 HPV 病毒检测的便捷与精准,大大的提高了临床检测率。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Ervik M, Lam F. Global Cancer Observatory: Cancer Today Lyon. France: International Agency for Research on Cancer [J]. 2018.
- [2] 熊煌果,吴屏,卢婉容. 高危型 HPV 感染及宫颈恶性病变与年龄的相关分析[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(07): 503-508.
- [3] 朱科静,金玉姬,孙磊等. 2017—2018 年吉林省 15—35 岁性活跃人群人乳头瘤病毒感染研究[J/OL]. 中国疫苗和免疫: 1-7 [2020-07-19].
- [4] 人乳头状瘤和宫颈癌[EB/OL]. [https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer), 2019, 1.
- [5] Chen W, Zhang X, Molijn A, et al. Human papillomavirus type - distribution in cervical cancer in China [J]. Cancer Causes & Control, 201, 20 (9): 1705-1713.
- [6] 宋国兴. 子宫颈癌致病因子人乳头瘤病毒的发现——2008 年度诺贝尔生理学或医学奖成果简介[J]. 科技导报, 2008, 26 (24): 31-36.
- [7] 白雪,盛楠,邹秉杰. 人乳头瘤病毒分型检测技术的研究进展

- [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(34): 6785 - 6788.
- [8] 洪蝶, 陈怀增. 人乳头瘤病毒基因型检测方法的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(1): 58 - 60.
- [9] Tang Y, Lan Z, Yang S, et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated Women[J]. Virology Journal, 2017, 14(1): 84.
- [10] Lu J, Shen G, Li Q, et al. Genotype distribution characteristics of multiple human papillomavirus in woman from the Taihu River Basin on the coast of eastern China[J]. BMC Infectious Diseases, 2017, 17(1): 226.
- [11] 叶明奇. 实时荧光定量 PCR 检测临床上的运用与意义[J]. 百度文库, 2013, 2 - 22.
- [12] 曹海燕, 梁红艳, 赵彩凤. 运用实时荧光定量 PCR 技术检测 424 例患者 HPV 结果分析[J]. 黑龙江医学杂志, Vol. 34, No7 Jul, 2010.
- [13] Anne Hammer, Maurits NC de Koning, Jan Blaakaer, Torben Steiniche, et al. Whole tissue cervical mapping of HPV infection: Molecular evidence for focal latent HPV infection in humans[J]. Papillomavirus Research, 2019, 7.
- [14] 周萍, 隗伏冰. 东莞市免费宫颈筛查 HPV 感染分布特点及与宫颈病变的结果分析[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(12): 72 - 74.
- [15] 谢文娟, 刘玉林, 范爱萍等. 免疫缺陷人群宫颈癌筛查进展[J/OL]. 现代妇产科进展, 2020 - 05 - 14.

(责任编辑:袁会峰)

(上接第 97 页)

- [21] 旷鹂, 李征, 李慧. 综合医院中医科护士共情能力对其工作满意度的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(32): 4223 - 4225.
- [22] 高俊芳, 嵇丽红, 王秀珍. 护士长共情能力对护士工作满意度和离职意愿的影响[J]. 国际护理学杂志, 2018, 37(23): 3204 - 3206.
- [23] 刘倩雯, 钟丽婷, 敖静, 等. 共情能力培养对改善年轻护士职业倦怠及护患关系的作用[J]. 护理实践与研究, 2019, 16(14): 144 - 145.
- [24] Mores JM, Anderson G, Bottorff JL, et al. Exploring empathy: A conceptual fit for nursing practice[J]. The Journal of Nursing Scholarship, 1996, 24(4): 273 - 280.
- [25] Gosselin E, Bourgault P, Lavoie S. Association between job strain, mental health and empathy among intensive care nurses[J]. Nursing in Critical Care, 2016, 21(3): 137 - 145.
- [26] LD Hope - Stone, BJ Mills. Developing empathy to improve patient care: a pilot study of cancer nurses[J]. Int J Palliat Nurs, 2001, 7(3): 146 - 50.
- [27] LEE Y, SEOMUN G. Role of compassion competence among clinical nurses in professional quality of life[J]. Int Nurs Rev, 2016, 63(3): 381 - 387.
- [28] Alexandra H. Vinsona, Kelly Undermanb. Clinical empathy as emotional labor in medical work[J]. Social Science & Medicine, 2020. DOI:10.1016/j.socscimed.2020.112904.
- [29] Colville G. Paediatric intensive care nurses report higher empathy but also higher burnout than other health professionals[J]. Evid Based Nurs, 2018, 10(27): 21 - 25.
- [30] Kataoka H, Iwase T, Ogawa H, et al. Can communication skills training improve empathy A six-year longitudinal study of medical students in Japan[J]. Medical Teacher, 2019, 41(2): 195 - 200.
- [31] Laura Cunico, Riccardo Sartori, Oliva Marognoli, et al. Developing Empathy in Nursing Students: a Cohort Longitudinal Study[J]. Journal of Clinical Nursing, 2012, (21): 2016 - 2025.
- [32] 杨希, 史瑞芬. 护士共情能力的研究现状及展望[J]. 护理学杂志, 2012, 27(16): 86 - 89.
- [33] 曲阳阳, 林彦锋, 孟微, 等. 儿科护士共情能力与工作适应障碍的现状及其相关性[J]. 现代临床护理, 2019, 18(1): 23 - 26.
- [34] 马玉蓉, 杨素云. 山西省安宁疗护护士关怀及共情能力调查研究[J]. 护理研究, 2020, 34(4): 601 - 604.
- [35] 刘颖颜, 明星, 梅久红, 等. 上海市社区护士共情能力现状及影响因素的调查[J]. 解放军护理杂志, 2016, 33(22): 26 - 28.
- [36] 李静. 精神科护士关怀能力与共情能力对工作满意度的影响[J]. 护理研究, 2018, 32(3): 375 - 380.
- [37] 刘凤, 黄永丽, 彭静涵, 等. 内科护士同情能力与职业倦怠状况及其相关性[J]. 现代临床护理, 2019, 18(4): 15 - 19.
- [38] 孙璇, 王雪芬, 周佳莉, 等. 共情体验培训对新护士关爱能力的影响[J]. 护理学杂志, 2017, 32(14): 79 - 80.
- [39] 张凤勤, 丁娟. 着装老年模拟服体验式教学对新护士共情能力的影响[J]. 护理学杂志, 2019, 34(9): 65 - 66.
- [40] 江薇, 贾亚平. 巴林特小组对促进护士共情能力的作用[J]. 护士进修杂志, 2017, 32(10): 903 - 904.
- [41] 董开兰. 团体心理辅导培训对骨科护士共情能力及职业倦怠感的影响[J]. 护理实践与研究, 2018, 15(3): 125 - 126.

(责任编辑:高姿)

内皮祖细胞的生物学特征及其临床应用意义

王珂

(新乡医学院三全学院生命科学技术学院,河南 新乡 453000)

摘要: 在现代细胞生物学的临床研究领域中,内皮祖细胞属于血管内皮组织细胞领域的前体细胞,它是一种多功能生物学干细胞,在胚胎发育期,内皮及造血细胞系均由它增殖分化而来,能够创新地用于医治心脏血管疾病、骨损伤疾病、血液病及肿瘤疾病等中去,所以引起了十分广泛的关注。基于此,本文综述了在生物学上内皮祖细胞的基本细胞特征和临床治疗及评价意义,仅供参考。

关键词: 生物学;EPCs;临床意义

中图分类号: G353.11

Biological characteristics and clinical application significance of endothelial progenitor cells

WANG Ke

(School of Life Science and Technology, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000) **Abstract:**

In the clinical research field of modern cell biology, endothelial progenitor cells belong to precursor cells in the field of vascular endothelial tissue cells. They are multifunctional biological stem cells. During embryonic development, endothelial and hematopoietic cell lines are derived from their proliferation and differentiation. They can be used in the treatment of cardiovascular diseases, bone injury diseases, blood diseases and tumor diseases so they have attracted a lot of attention. Based on this, this paper reviews the biological characteristics of endothelial progenitor cells and their clinical treatment and evaluation significance, for reference only.

Key words: biology; EPCs; clinical significance

在生物医学上,内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)属于血管内皮组织细胞领域的前体细胞,这种细胞还是一种多功能生物学干细胞,可游走、自我更新、分化增殖成内皮细胞^[1],且迟发性显著、增殖潜能大、能定向归巢等。当前 EPCs 以其取材方便等,逐步被推广应用在再生血管、细胞治疗心血管疾病、基因治疗等临床医疗领域。

1 EPCs 细胞的基本生物学特征

1.1 EPCs 的源头及其基本特性

在整个胚胎发育环节,EPCs 就是源自中胚层的许多种源位置十分邻近且可发育、直接分化成外周血管壁及其血细胞的一种细胞功能群^[2]。Asahara^[3]于1997年,第一次分离出来并且描述了其为人外周血中的一种循环人体成血管细胞。有实验表明,在体外,这种细胞可以分化出成熟的人体内皮细胞,并且可以在活体缺血后形成新的血管^[4]。而很多“囤积”类型的干细胞,也可以分化成内皮细胞等。所以,EPCs 的来源其实相当复杂,这种细胞群异质性很明显,除了来源不一样外,细胞分化时期也不一样。

EPCs 在表型上,兼具成血及内皮细胞特点,而且成份也非常复杂。在 EPCs 的早期细胞中,典型标记有 CD34、阳性 CD133^[5]。伴随细胞的不断分化,CD34(幼胞特征)及 CD133(成胞特征)也逐步消失,并且被内皮细胞表征渐渐取代。在骨髓中,其实 EPCs 并不表达

VE、vWF,外周血中的 EPCs,也会逐步失去 CD133 抗原,但 CD34、VEGFR-2 依然有阳性表型。同时,还表现为内皮血管细胞钙粘素、vW 因子、PECAM-1、E 选择素、eNOS、与低密度乙酰化脂蛋白胆固醇相结合的阳性特征。所以,CD133 抗原被认为是 EPCs 表型的一种标志^[6]。

近些年,EPCs 的功能变化对机体产生影响的机制逐渐被人所重视,研究发现,细胞内的活性氧集团,例如:H₂O₂ 通过对特定蛋白质的半胱氨酸进行氧化反应,进而影响转录因子的活性,从而使得 EPC 的功能发生变化^[7]。据其他研究还显示,EPCs 亚群具有不同的再生血管能力^[8],其通过分泌 VEGF、FGF 等细胞活性因子,促进增殖并以出芽形式在原位形成新血管,且 VEGF 还能进一步促使 EPCs 迁移、分化、形成、降解等^[9],而 FGF 在促进内皮细胞

迁移的同时,还可导致毛细血管基底膜的降解。细胞内活性因子 Ang-1 可调节 VEGF 活性,在胚胎发育和创伤愈合过程中还具有促进血管生成的作用^[10]。

1.2 EPCs 的源头及其基本特性

自体 EPCs 在骨髓细胞及外周血单核细胞中占比微小,故成功将 EPCs 进行体外分离纯化培养是获得大量 EPCs 的前提。常用有以下两种分离方法:①单核细胞培养-免疫磁珠分选法:分离出单核细胞后,再结合免疫 CD133 抗体磁珠,然后利用磁性分离柱析出阳性 EPCs;②单核细胞培养-差速贴壁分选法:分离出单核细胞层后,接种到人体纤维蛋白包被的培养板上,在 37℃ 下浓度为 5% 的 CO₂ 孵箱中,连续培养 4 天,洗去没有贴壁的细胞,更换培养液继续培养 7 天,再洗去没有贴壁的细胞,最后收集贴壁细胞,并结合标记的 VEGFR-2 抗体、CD133、CD34 后,便能形成 EPCs 阳性细胞。常用培养体系包括胎牛血清、活性细胞因子等基本培养基元素。但因胎牛血清内含有抑制元素,及代价较高,有学者开发出无血清培养体系,体系内包括白细胞介素 6、血管内皮生长因子、血小板生成素等 5 种生长因子,实验培养来自骨髓的 EPCs,七天内细胞数量可以增加 20 倍以上^[11]。

常用鉴定 EPCs 的方法主要包含以下几种:①细胞形态学鉴定:使用显微镜观察;②细胞表面免疫标志鉴定:如 CD34、CD133、VEGFR-2 等,阳性表型的就是 EPCs;③双荧光染色鉴定:摄取低密度、乙酰化脂蛋白及凝集荆豆素 I,若都摄取阳性就是 EPCs。

2 EPCs 临床治疗及意义

EPCs 的临床治疗旨在新建原位血管,也即利用原位分化 EPCs,形成新的血管。在这个过程中,主要生成肌性血管,如心脏、大血管基、毛细血管网和丛,并基于血循环,进一步分化成动静脉。在现代医学临床应用中,常用以下 EPCs 治疗方案:①加快骨髓 EPCs 增殖,通过分化、动员至外周血,辅以生长因子、药物等在体内扩增 EPCs;②从外周血将 EPCs 分离出来,再在体外扩增并回输自体;③通过体外基因修饰后,再将经修饰后的 EPCs 回输体内。

2.1 心血管疾病中的 EPCs 应用

在心血管疾病的治疗过程中,有些病人情况特殊,无法使用常规的药物或手术治疗,EPCs 治疗便为其带来了一线生机。实验证明,EPCs 可以更新损伤的血管内皮,有助新生血管生成,有效降低动脉粥样硬化等心血管事件发生^[12],且有研究表明,EPCs 能提升血管内皮细胞数量及功能,从而预防动脉粥样硬化^[13]。另外,使用 miRNA 调控 EPCs,使得静脉血栓

溶解和再通,为慢性静脉血栓治疗提供了新思路^[14]。

2.2 骨缺损疾病中的 EPCs 应用

目前,广泛认为动脉血管的生成是骨损伤愈合的基础,有实验证明,以小鼠和大鼠的胫骨骨折为模型,发现其外周血与脾脏中内皮祖细胞,在骨折后数量高度增加,并在骨折后第 3 天达到峰值,愈合后,数值恢复至正常水平^[15]。将带有绿色荧光蛋白的外周血 EPCs 输送至骨折模型小鼠体内,结果发现外周血 EPCs 被动聚集到骨损伤处,促进骨的愈合。另有,MIFUNE 等^[16]实验证明,大鼠骨折模型中,血管内皮生长因子和骨形成蛋白 2 (BMP-2) 表达量的增加,证实了 EPCs 具有使骨损伤区域内的毛细血管和成骨细胞密度共同增加的作用。

2.3 血液类及肿瘤疾病中的 EPCs 应用

目前研究发现,EPCs 在高血糖、高血脂等内环境下,其生理与分泌功能受到抑制。实验数据表明,高糖内环境下,EPCs 的移动能力变弱,并在葡萄糖浓度为 25 mmol · L⁻¹ 时抑制性最高^[17],并且分泌功能降低,细胞内活性因子如 VEGF、NO、组织纤溶酶原激活剂等水平均受影响^[18]。

3 结语

综上所述,EPCs 具有很多明显的生物学特征,而且在临床上,EPCs 也具有很深远的研究意义。基于 EPCs,除了能修复心脏血管结构、治疗骨损伤、预防动脉粥样硬化外,还能促进血管移植及形成、抑制血管肿瘤等,所以 EPCs 疗法的发展前途非常光明。

参考文献:

- [1] S. Balaji, A. King, T. M. Crombleholme, S. G. Keswani. The Role of Endothelial Progenitor Cells in Postnatal Vasculogenesis; Implications for Therapeutic Neovascularization and Wound Healing[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013, 2(6): 283-295.
- [2] PYSNÁ A, BÉM R, NĚMCOVÁ A, et al. Endothelial progenitor cells biology in diabetes mellitus and peripheral arterial disease and their therapeutic potential[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2019, 15(2): 157-165.
- [3] ASAHARA T, MUROHARA T, SULLIVAN A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis[J]. *Science*, 1997, 275(5302): 964-967.
- [4] DOYLE B, METHAROM P, CAPLICE NM. Endothelial progenitor cells [J]. *Endothelium*, 2006, 13(6): 403-410.
- [5] 汤文燕, 栾佐. 内皮祖细胞的生物学特性及其临床应用前景[J]. *中国生物工程杂志*, 2016, 36(10): 86-93.
- [6] 孔令尚. MiR-483-3p 调控内皮祖细胞对静脉血栓溶解再通影响的研究[D]. 苏州大学, 2016.
- [7] de Keizer PL, Burgering BM, Dansen TB. Forkhead Box O as a Sensor, Mediator, and Regulator of Redox Signaling[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(6): 1093-1106.

- [8] 唐乾利,葛斌,李利青.内皮祖细胞在创面修复中的血管新生机制研究进展[J].中国烧伤创疡杂志,2019,31(1):1-4.
- [9] YANG W J, YANG Y N, CAO J, et al. Paxillin regulates vascular endothelial growth factor A-induced in vitro angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3):1784-1792.
- [10] 宋凯云,刘必成,汤日宁.内皮祖细胞对话在糖尿病肾病中的研究进展[J].中华肾脏病杂志,2019,35(3):231-235.
- [11] KAWAKAMI Y, II M, ALEV C, et al. Local transplantation of ex vivo expanded bone marrow-derived CD34-positive cells accelerates fracture healing[J]. Cell Transplan, 2012, 21(12):2689-2709.
- [12] Z. Liu, X. Ding, F. Fang, et al. Higher numbers of circulating endothelial progenitor cells in stroke patients with intracranial arterial stenosis[J]. BMC Neurol, 2013, 13:161.
- [13] 黄志新.内皮祖细胞与脑动脉粥样硬化相关性及其脂联素提高内皮祖细胞活性的机制研究[D].南方医科大学,2014.
- [14] 孟庆友.miR-126靶向PIK3R2调控内皮祖细胞及在静脉血栓再通中的作用研究[D].苏州大学,2014.
- [15] LEE DY, CHO TJ, KIM JA, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in fracture healing and distraction osteogenesis[J]. Bone, 2008, 42(5):932-941.
- [16] MIFUNE Y, MATSUMOTO T, KAWAMOTO A, et al. Local delivery of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34-positive progenitor cells using bioscaffold for modality of unhealing bone fracture[J]. Stem Cells, 2008, 26(6):1395-1405.
- [17] 李中轩,陈韵岱.不同浓度葡萄糖对大鼠骨髓来源内皮祖细胞增殖、迁移及血管形成的影响[J].中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(2):210-213, 217.
- [18] ZHANG J, ZHANG X Y, LI H, et al. Hyperglycaemia exerts deleterious effects on late endothelial progenitor cell secretion actions[J]. Diab Vasc Dis Res, 2013, 10(1):49-56.

(责任编辑:袁会峰)

后疫情时代:中医药大健康产业发展迎契机“科技+”成主要趋势

病毒最“爱”免疫力低下人群 中医抗疫显作用

据美国疾病控制与预防中心报告显示,新冠肺炎重症及死亡风险随年龄增长而增加。而在中国的死亡及重症病例中,老年人同样占据较大比例。另一方面,根据治愈病例信息,则是年轻人占大多数。

年长与年轻人群的本质区别就在于免疫系统的强弱。在遇到病毒时,免疫系统不佳的就相当于失去了防线,若是本身带有慢性病或是先天疾病,将会面临较大的风险,免疫系统较强的则与之相反。

这一点与传统中医理论中的“正气学说”不谋而合。中医经典《黄帝内经》指出:“正气存内、邪不可干;邪之所凑、其气必虚。”中医认为,新型冠状病毒属“邪气”,形成传染性强的肺炎,在防治上须注重“扶正与祛邪”。从这一点出发,中医在本次抗疫战中发挥了举足轻重的作用。

国家中医药管理局科技司司长李昱在近期举行的新闻发布会上表示:“全国除湖北以外地区,中医药参与救治的病例占累计确诊病例的96.37%,在湖北地区中医药的参与率也达到了91.05%。中医药参与面之广、参与度之深、受关注程度之高,都是新中国成立以来前所未有的。”

中医药大健康市场前景广阔 这些问题不容忽视

目前,中国境内的疫情似乎已经趋于稳定,人们对于健康的重视加上中医药作用的凸显,使中医药大健康市场颇具发展前景。

一方面,大众对于健康的关注程度在近年来不断提升。与此同时,中医药在“养生”方面的功效让大众有了新的认识。

相关数据显示,2018年我国营养保健市场总额超过万亿元,已经成为全球第二大健康食品市场。2019年由于“权健事件”的出现,保健品行业受到监管部门严厉整治,也导致市场对保健品信心的总体下滑。长期来看,在规范中发展依然是保健品行业的主命题,优质的企业才会获得长足的发展。

智能化趋势不可逆转 重视科技方能抓住机遇

除了以上提到针对保健品行业的问题,目前在各行各业都在向标准化、智能化的方向发展。在这一趋势下,对于中医药企业乃至整个保健品行业来说,唯有实现全面现代化的转型才能脱颖而出。

一方面,国内中医药企业的现代化程度并不高。另一方面,随着全球经济一体化,保健品行业竞争已经不止步于国内。随着东西方产品在全球化的舞台上同台竞争,企业科技实力可能成为市场考核的主要指标。

据悉,“中医药现代化研究”重点专项包括中药开发、质量控制等多方面领域,从基础、临床和产业等三个环节,进行一体化设计和全链条。还把专利研究的任务,分解成中医药理论的创新和传承,其中还包括中药资源保障、中医药防治重大疾病、中医药国际化、民族医药的创新与传承、中医药大健康产业科技示范等六大任务。

这也是众多智能化生产企业的缩影,对于中医药大健康产业来说,以信息化体系支撑产品生产等全产业链条的智能化升级将是行业不可逆转的发展趋势。

摘自:经济观察网
(供稿人:刘培培)

国内外生物医药产业发展现状

刘仲敏

(新乡医学院三全学院生物科学与技术学院,河南 新乡 453000)

摘要: 生物医药产业是生物产业中的主导产业,是保障国家安全、国民健康、生物安全的基石。近年来,全球范围内生物医药产业发展迅猛,已成为众多国家经济与社会发展的战略重点。为此,本文作者对国内外生物医药产业发展现状进行了调研,并撰文加以概括性介绍。

关键词: 国内外;生物医药产业;发展现状

中图分类号: R-1

Development status of biomedical industry at home and abroad

LIU Zhong-min

(School of Biological Science and Technology, Sanquan College Of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000)

Abstract: The biomedicine industry is the leading industry in the biotechnology industry and the cornerstone of national security, national health, and biosecurity. In recent years, it has become the strategic focus of economic and social development in many countries as the global biomedical industry has developed rapidly. Therefore, the author investigated the development status of biomedical industry at home and abroad and provided a general introduction.

Key words: at home and abroad; biomedical industry; development status

生物技术是当今世界最具潜力和最富活力的科技领域之一。现代生物技术在医药、食品、化工、农业、能源、环保等领域应用后,形成了以生物技术为核心的生物产业。迅猛发展的生物产业已经成为我国的战略性新兴产业,也是世界上众多国家经济与社会发展的战略重点。生物产业由生物医药、生物制造、生物农业、生物能源、生物环保和生物服务等六个产业板块组成,是技术密集度高、对环境友好的高新技术产业。因此,抢占生物技术和生物产业的战略制高点,着力打造生物技术与生物产业的核心竞争力,事关全局、事关长远。

在生物产业中,生物医药产业占据了主导地位与核心地位;是保障国家安全、国民健康、生物安全的基石;尤其是在今年抗击“新冠疫情”斗争中,更加彰显了生物医药产业的作用。为此,本文作者在完成了大量调研工作的基础上,撰文对国内外生物医药产业发展现状进行概括性介绍。

1 国际生物医药产业发展现状

国际上生物医药产业主要包括药品、保健品、诊断与检测试剂、医疗器械、诊断和医疗设备、医用材

料与辅料、制药装备等产业门类,近年来产业发展呈现出以下主要特点。

1.1 药品市场持续增长

全球药品市场以每年 5%~8% 的速度递增,2019 年已超过 22000 亿美元。发达国家的药品生产和市场消费仍居主导地位,但增长速度有所放缓,在 5.5% 左右^[1]。以中国、巴西、俄罗斯和印度为代表的“金砖国家”,药品生产和市场消费发展迅速,近年来以 10%~17% 的速度增长。由于“金砖国家”人口众多,已成为拉动全球药品生产和消费增长的主要力量。

1.2 并购重组频繁

近年来,世界上大型跨国制药公司为了优化产品结构、扩大生产规模、降低成本,应对新药研发的高投入、高风险,不断地在全球范围内对制药企业进行并购重组。使得大规模的并购交易不断出现,产业集中度不断提高,研发投入不断增加。该现象已成为当今全球生物医药产业的发展趋势。2019 年 1 月 3 日,百时美施贵宝以 740 亿美元收购了新基公司,历史上最大的药企并购案由此诞生^[1]。全球性药企并购使跨国公司的垄断地位愈加巩固,且掌控

了高端药品的研发、生产和销售。

此外,由于高昂的劳动力成本和环境污染问题,发达国家正在加紧将原料药的生产向发展中国家转移,中国、印度成为首选。目前,全球排名前20位的制药公司均在我国投资兴建了生产企业,2016年我国医药行业的外资企业已达到1200多家,占医药工业企业的15.3%。这种产业转移既给我国生物医药产业的发展和转型带来了机遇,同时也给民族医药产业带来了激烈的竞争和挑战。

1.3 新品种不断诞生

大量资本及人力的投入促进了全球生物医药技术不断突破,新品种药物不断诞生。2013年至2018年,全球在研新药年复合增速为8.0%,2018年比2017年增加了395种新药^[2]。全球新药研发主力军为美国、欧盟、日本、韩国,其中美国具有绝对优势,占据了新药上市50%左右的市场。

1.4 通用名药面临新的发展机遇

通用名药(即超出保护期的非专利药品)在原料、配方等方面与原研药相同或近似。由于其价格低,疗效与原研药一致或十分接近,深受消费市场欢迎。近几年,全球将有150多种原研药专利到期或即将到期,其市场份额将在1000亿美元以上,并以每年10%~15%的速度增长,市场前景广阔。如广州白云山制药仿制的西地那非药物(伟哥)上市后,第二年就实现销售收入18亿元,与进口药物相比,价格下降了一半。因此,未雨绸缪、抢抓机遇,积极开展通用名药的研发、生产,将大幅度减少患者医药费用的支出,惠及百姓。

1.5 生物技术药品发展势头强劲

目前,化学药品约占全球药品市场66%的份额,仍然是医药产品的主体。但由于化学药物毒副作用大、新药创制难度大。因此,生物技术药品已逐步成为创新药物的主体。目前,全球已有100多个生物技术药品上市销售;另有400多个品种近期将完成临床试验,投放市场。生物技术药品在癌症、糖尿病等疑难病症的治疗方面发挥了不可替代的作用,销售收入已连续多年保持了15%以上的增速,是其他药品销售收入增速的两倍以上。2019年世界前10位畅销药均为抗肿瘤药物,其中有7种生物技术药品(5种单抗、2种融合蛋白),2019年前三季度全球销售量最大的阿达木单抗药物的销售额已超过142亿美元^[1]。目前,生物技术药品占全部药品销售收入的比重已超过三分之一,成为生物医药产业新的经济增长极。

1.6 疫苗与诊断试剂产业发展迅速

1.6.1 疫苗 2019年,全球疫苗市场的规模已达

到400多亿美元,并以每年17%的速度递增。在全球疫苗市场份额中,美国约占34%,欧洲约占30%,中国占13%。疫苗市场快速增长的原因主要是中国和印度两个人口大国经济的发展和政府对国民健康的投入加大。2008年中国政府已将免疫规划的种类扩大到14种,预防的病种从7种扩大到11种。

1.6.2 诊断试剂 体外诊断产品是用来诊断、监测、预防疾病的重要工具,产品种类繁多。其检测方法涉及免疫学、微生物学、分子生物学等多个学科,制造技术涉及医药、机械、电子、复合材料等多个领域。近年来,随着基因组学、生物信息学和微电子学等学科的发展进步,有力的推动了诊断技术的发展。2018年全球体外诊断市场(包括仪器与试剂)规模已达654亿美元,2019年已接近700亿美元,年复合增长率保持在6%左右。慢性病不断增长、传染病的流行是驱动体外诊断市场不断发展的主要因素。

1.7 分工与协作体系正在加速形成

由于一种新型药物的面市和应用将涉及到研发、安全性评价、临床试验、报批、市场销售、临床应用等诸多方面,仅靠制药企业很难完成上述过程。因此,委托研发、合同外包等分工合作模式应运而生。这种分工合作模式缩短了从新药研发到产品上市所需时间的三分之一;同时,还减小了企业风险。

2 国内生物医药产业发展现状

国内生物医药产业主要包括化学原料药、化学药品制剂、生物生化药品、中药饮片、中药制剂、卫生材料与医用制品、诊疗设备、医疗器械、制药装备制等9个产业门类,近年来产业的发展呈现以下主要特点。

2.1 产业规模与市场需求快速增长

我国现有生物医药生产企业数万家,2019年生物医药产业总产值已超过3.8万亿元,年增长速度12%左右;其中生物制药和医疗器械的年增长速度都在15%以上;中药年增长速度在5%左右;产销率达到97%。目前,我国已成为仅次于美国的第二大医药生产和消费国。随着我国社会医疗保障体系的不断完善,人民群众健康水平的不断提高,我国医药市场将持续扩大,2018年国家财政用于医疗卫生与计划生育的费用已达到1.57万亿元,同比增长8.5%。因此,生物医药产业具有十分广阔的发展前景。

2.2 产业体系和监管体系不断完善

我国现已建立了较为完备的生物医药产业体系,产品质量监管体系也日臻完善。针对近年来药

品质量,特别是中药注射剂出现的问题,国家出台了一系列政策措施,加强对药品质量的监管,特别是对药品生产过程的监管,提高了质量控制标准,增加了以有效成分为控制指标的检测项目和先进的检验方法。同时,还开展了仿制药与原研药的一致性对比评价,确保了药品的安全性、有效性。

2.3 创新能力不断增强

“十三五”期间,国家通过实施“重大新药创制”专项,带动了大量社会资金投入医药创新领域;通过产学研联盟等方式新建了以企业为主体的70多个国家级技术中心,使生物医药的创新能力不断增强。2019年国家共受理医药申报7600多例^[1],其中,生物药占14%、仿制药占39%、申请上市的药品占18%。新产品、新技术开发成效显著。

2.4 并购重组步伐加快

近年来,我国生物医药产业兼并和联合重组日渐活跃。2009年国药集团与中国生物技术集团公司重组,形成拥有22家全资和控股子公司、三家上市公司的大型企业集团,年销售收入达650亿元。2011年,我国生物医药行业上市公司并购总金额约为256亿元,到2015年,并购金额已超过1500亿元^[3]。重组后的生物医药企业迅速扩大了规模,优化了产品结构,实现了产业链整合和产业布局调整,形成了一批规模大、实力强的龙头企业。

2.5 国际竞争力稳步提升

我国的生物医药产品出口持续快速增长,2017年达到600多亿美元,同比增长24.6%,占整个生物医药产业产值的15.8%^[4]。其中化学原料药和医疗器械是出口的主力,约占出口总额的95%,提升了我国生物医药产业的国际地位。

2018年中美贸易战发生以来,对我国原料药出口影响有限。我国原料药主要出口亚洲和欧洲,美国市场原料药出口占比仅13.47%。目前我国医疗器械出口产品仍以低值耗材为主,高端医疗器械领域在国际市场的影响力也逐渐显现,但出口规模仍然偏小。

从高端医疗器械的细分领域来看,影像类产品国产占比约为10%~20%,体外诊断类约为30%~40%,其中高端产品化学发光诊断试剂占比约为10%(见:国家发展改革委编制《“十三五”生物技术创新专项规划》,2017(03):16.)。因此,高端医疗器械产品的进口依赖程度仍然较高。

2.6 疫苗与诊断试剂产业发展迅速

我国现有疫苗生产企业40多家,能够生产44种疫苗,企业数量居世界之首。2019年,国内疫苗市场规模达到了380亿元,其中进口疫苗约40亿

元,国产疫苗为340亿元。近年来,随着我国政府积极推动实施疫苗免疫规划,加强对传染病的控制,以及国民健康费用支出的增长;成人疫苗(狂犬、流感、肺炎、宫颈癌、乙肝、带状疱疹疫苗等)已成为市场和产业发展的主力,其市场份额已达到50%以上。

疫苗产业发展趋势主要体现在以下4个方面:

一是联合疫苗的研制。将更多的疫苗联合起来(如DTaP和麻腮疯三联疫苗),减少注射剂次数。二是成人疫苗的市场需求和规模不断扩大;主要原因是近几年新发和突发传染病的主要人群是成人。三是治疗性疫苗的研制。治疗性疫苗虽然目前尚未进入临床应用,但其有望在不远的将来得到大规模临床应用,在治疗癌症、心血管疾病、关节炎、糖尿病等方面发挥重要作用。四是加大对基因工程减毒疫苗、载体疫苗、反向疫苗和抗原筛选等新技术的研发和应用力度,以满足传染性疾病的防控需要。

我国的疫苗生产技术和研发水平与发达国家相比,虽然存在一定的差距,但相对较小。近年来,我国在新型疫苗研发和产业化方面已取得重大进展。例如,在全球第一个生产了甲型H1N1疫苗,第一个在全球获得了幽门螺旋杆菌疫苗的新药证书。在新技术应用和新产品研发方面,实现了哺乳动物细胞的规模化培养生产狂犬疫苗。

尽管疫苗产业的快速发展已取得了显著的成绩,但目前也仅有40多种疫苗用于28种传染病的预防,在人际间流行的400多种传染病大多数无疫苗可用。其次,新发和突发传染病的不断出现使得疫苗的研发更加迫切。如2020年突如其来的新冠疫情大爆发,目前已造成3000多万人感染新冠肺炎,100多万人死亡。要想从根本上遏制疫情的传播,必须接种新冠病毒疫苗。但是,出于安全性考虑,疫苗的研发、临床试验和获批周期较长。因此,如何缩短研发周期和批准时间,加快有效性、安全性评价,是疫苗产业和技术发展面临的新形势和新问题。

我国体外诊断产业目前仍处于快速发展阶段,2019年国内体外诊断试剂市场规模已达到660亿元。目前仍以每年15%的速度递增。2019年国产诊断试剂的产业规模已超过了210亿元,约占国内诊断试剂市场的32%。在体外诊断试剂产品中,免疫诊断试剂的市场份额占整个体外诊断试剂行业的29%、生化诊断试剂占26%、血液检测试剂占12%、分子诊断占9%、其它诊断试剂占24%(见:前瞻产业研究院编著,《2019年中国体外诊断行业发展现状及趋势分析》)。然而,我国的体外诊断试剂与发

达国家相比仍有较大差距,如分子诊断试剂中低端产品的比重仍然较高,诊断试剂产品的种类也比较单一。而美国的分子诊断试剂目前已有700多个品种。

3 河南省生物医药产业发展现状

3.1 产业发展概况

河南省现有生物医药、医疗器械、卫生材料、医药辅料、制药设备、诊断试剂等产业领域的生产企业2600多家;其中主板上市企业6家,新三板上市20多家,产业门类和产品种类比较齐全。“十三五”以来,河南省生物医药产业呈良好发展态势,产业规模、总产值和主营业务收入一直快速增长,居全国第5位,利税总额和利润总额居全国第6位,主要经济指标居中部六省第1位。2019年,河南省医药产业规模已超过3300亿元,利润总额约300多亿元,位居国内先进行列。

3.2 优势产业基本形成

河南省的抗生素原料药、血液制品、片剂、水针剂、大输液、中药贴剂、中药丸剂等生产规模在全国各省市区居首位,抗生素发酵吨位占全国的30%。此外,异维生素C钠、核苷系列医药中间体的国内市场占有率达到40%以上,国际市场占有率达到30%以上。已成为国内重要的抗生素原料药、血液制品、疫苗、中药制剂和中药材生产基地,部分产品和技术处于国内领先水平。化学原料药进一步向产业链高端拓展,头孢匹胺钠、阿莫西林已成为新的优势产品;华兰生物进军疫苗领域,成为我国第一家获得世卫组织认可的甲型H1N1流感疫苗生产企业。辅仁药业、华兰生物、安图生物、宛西制药等大型企业的产品市场竞争力不断提高。

3.3 创新能力不断提升

迄今,河南省生物医药产业领域拥有国家级企业技术中心7家、国家工程实验室和工程中心5家,省级企业技术中心80多家、省级工程技术研究中心60多家,20余家企业建立了博士后科研工作站。目前,郑州市的生物医药创新平台已达到150多家,包括2个国家级企业技术中心、1个国家级工程技术研究中心和1个国家地方联合工程实验室,42家省、市级企业技术中心,51家省、市级工程技术研究中心,以及58家省、市级工程实验室(工程研究中心);新乡市拥有5家国家级研发平台,35家省级研发平台。

“十三五”以来,河南省医药行业的新药证书和授权发明专利数量逐年增加,自主创新能力明显提高。截至目前,河南省累计获批国产药品3366件,

其中包括化药2283件,治疗用生物制品97件,中药862件(见:刘仲敏、屈凌波、石晓卫等《河南省生物技术产业发展现状与对策研究》,2018,(12):31)。

近年来,我省的生物医药制造企业不断加大研发投入,如安图生物2018年研发投入已达到2.17亿元,同比增长46.76%,研发人员数量已超过20%。多家企业根据自身发展需要,与省内外相关高校、科研院所建立了多层次的产学研合作关系,协作开展研发与技术创新。

3.4 产业集聚度不断提高

河南省现已形成了以辅仁药业、天方药业、安图生物、华兰生物、宛西制药、羚锐制药、华星制药等为代表的,年销售收入超10亿元的大型企业集团。形成了郑州、新乡、驻马店、焦作、南阳、郑州航空港综合实验区、新乡平原示范区、开封、信阳、洛阳、商丘、周口、平顶山、许昌、汤阴等多个以生物医药产业为特色的产业集聚区和产业园区,构成了河南省生物医药产业发展的主力。

3.5 高端生物医药产品研发与生产已经起步

目前,华兰生物、辅仁药业等企业已进军现代生物医药产品领域。如华兰生物已建成了基因工程和重组蛋白技术平台;引进开发4个单克隆抗体,两个重组凝血因子项目。并利用该平台开发肺炎结合疫苗、重组流感疫苗、老年痴呆疫苗、宫颈癌疫苗、哺乳动物细胞制备流感疫苗、重组凝血因子、单克隆抗体等新型疫苗及治疗性药物,解决疫苗、重组蛋白、单克隆抗体药物等研发过程中的关键共性技术,带动和引领河南省高端生物医药产品的研发与生产。

郑州航空港实验区生物医药园立足区域规划,以企业落地和成长需求为导向,服务产业,参与产业,形成三大核心竞争力——专业化物业和配套、生物医药产业全流程支撑体系、生物医药企业全周期金融支撑体系。同时,园区瞄准产业制高点,布局创新药、细胞技术、医疗器械和第三方检测四大核心产业,投资7.5亿元建设符合FDA、NMPA标准的产业化支撑平台——“新药筛选检测平台、药物临床前研究动物房、小分子CMC制剂生产服务平台、大分子中试及大规模生产服务平台、细胞技术服务平台”等,为入园企业提供全流程的创新、研发和生产支撑;强力打造集研发、孵化、生产于一体的生物医药产业基地。目前已落户的有赛默飞世尔、鸿运华宁、嘉宝仁和等国内外生物医药领军企业。

3.6 医疗器械产业快速发展

河南省医疗器械产业共有生产企业860多家,数量居全国第七位^[4],从业人员超过10万人。在麻醉耗材、体外诊断试剂、康复设备、输注类医用产

品、卫生耗材、义齿加工等产业领域优势明显。现有三类医疗器械注册证 387 件,二类医疗器械注册证 4032 件,一类医疗器械备案证 529 件。2018 年河南省医疗器械产业总产值突破 300 亿元,较 2017 年增长了 20% (见:中商产业研究院编著,《河南省“十三五”医疗器械产业规划分析研究报告》,2015(04):4)。河南的医疗器械产业拥有驼人集团、安图生物(诊断试剂归属于医疗器械行业)、安阳翔宇、河南曙光健士集团、圣光集团、华西卫材等龙头企业。该行业现有“中国驰名商标”5 家、省长质量奖 1 家(安阳翔宇)、上市企业 1 家(安图生物)、国家重点实验室 1 家(驼人集团)。在优势产品方面,驼人集团主导产品麻醉包国内市场占有率达 48%,输液泵占有率达 22%,中心静脉导管、气管插管、呼吸回路市场占有率居国内第一,2018 年实现销售收入 42.5 亿元,同比增长 21%;安图生物的化学发光试剂国内领先,2019 年实现营业收入 26.7 亿元,净利润 7.3 亿元,同比增长 37.82%。总体来讲,河南省医疗器械产业的集中度不断提升,研发能力不断加大,出口产品不断增加。

3.7 资源禀赋得天独厚

河南省生物资源丰富,拥有动物 428 种,植物 3830 余种,药用植物 1963 种^[5]。近年来,采用生物酶解技术、超临界技术、亚临界技术、水提醇沉技术、大孔树脂吸附技术等从天然产物中提取有效成分的天然产物提取产业方兴未艾。目前,全省已有 60 多家企业从事从天然产物中提取药用有效成分和功能性成分,用于生产食品、药品、保健品、香精香料和化妆品;生产规模约 20 多亿元,主要产品有多种天然植物色素、多种植物精油、多种中药提取物、大枣多糖、苹果果胶、不饱和脂肪酸等。

3.8 发展潜力巨大

河南省是我国第一人口大省,1 亿多人口的疾病防治和健康水平的提高,需要强大的生物医药产业支撑。同时,医疗卫生体制的改革与新医改政策的实施也为河南省发展生物医药产业带来了良好的机遇。

河南省药用植物资源丰富,拥有四大怀药、金银

花、冬凌草、山茱萸、丹参、连翘、柴胡等道地、特色中药材。加之交通便利,能源供应充足,适合生物医药产品的生产和集散。因此,河南省不仅具备自主发展生物医药产业的有利条件,而且具备了承接国内外生物医药产业转移的优势。

4 展望

“十三五”以来,我国的生物医药产业发展迅猛,主营业务收入和利润总额增速远高于同期工业和高技术产业的平均增速,在部分领域与发达国家水平相当。目前,我国已形成了北京中关村、上海张江、武汉光谷、天津滨海、泰州医药城、本溪药都、苏州生物纳米园等有代表性的生物医药产业园区,以及以长三角地区、环渤海地区、珠三角地区为核心的生物医药产业聚集区,具备了加快发展的良好格局。

然而,我国生物技术发展仍然面临着一系列亟待解决的问题:如科技创新质量和水平仍需提高,科技支撑产业创新发展的能力还不够强,原创性科学发现和颠覆性技术缺乏,具有自主知识产权的新型疫苗、抗体等生物制品的市场竞争力薄弱,基础研究向产业化转化的效率亟待提高,这些因素制约着我国生物医药产业的高质量 and 快速发展。因此,迫切需要创新驱动,为经济社会可持续发展提供强有力地支撑。

参考文献:

- [1] 新浪医药网《2019 中国生物医药产业发展报告》,2019,(12):3-6.
- [2] 国家发展和改革委员会高技术产业司、中国生物工程学会编著.中国生物产业发展报告 2018[M].北京:化学工业出版社,2019:9.
- [3] 国家发展和改革委员会高技术产业司、中国生物工程学会编著.中国生物产业发展报告 2016[M].北京:化学工业出版社,2017:5.
- [4] 国家发展和改革委员会高技术产业司、中国生物工程学会编著.中国生物产业发展报告 2017[M].北京:化学工业出版社 2018(12):12.
- [5] 刘仲敏、屈凌波、屈建航等编著[M].河南省生物医药产业发展战略研究,河南人民出版社,2013:30.

(责任编辑:刘鹤香)