



基础与临床融合的形态学虚拟仿真实验的设计制作与应用

刘 瑶, 邓 敏

苏州大学基础医学与生物科学学院病理学教研室, 江苏 苏州 215123

摘要: 尽管形态学信息化教学平台已经提高了形态学实验课的教学效率, 但数字化标本库仍然存在使用效率低的问题。文章以国家级虚拟仿真实验教学项目“乳腺癌组织分子分型的免疫组织化学检测方法”为例, 探讨形态学实验教学的创新。该虚拟仿真实验将免疫组织化学的实验理论和实验操作相结合、乳腺癌形态学与分子功能相结合、乳腺癌的基础理论与临床治疗方案的制定相结合, 从而有效培养医学生的临床思维, 促进学生自主学习, 最终促进基础与临床的融合。

关键词: 基础医学; 临床医学; 虚拟仿真实验; 实验课

中图分类号: G642.3

文献标志码: A

文章编号: 1671-0479(2020)04-389-004

doi: 10.7655/NYDXBSS20200419

医学是实践性很强的学科, 临床实习和基础医学实验都是医学教育中的重要组成部分。基础医学实验成本通常较高, 实验对象的伦理和实验试剂的环境污染问题等限制了一些实验项目的开展^[1]; 并且医学前沿领域的实验方法日新月异(如二代测序), 然而由于缺乏相应的仪器, 这些前沿实验在多数高校内不能普遍开展, 医学生信息技术滞后, 因此在基础医学实验教学中开展虚拟仿真实验非常必要。随着对虚拟实验教育认识的提升和各院校硬件设施和软件平台的改善, 目前已经出现了一系列基础医学虚拟实验, 主要包括机能学自主学习平台和形态学数码仿真实验系统^[2]。

基础医学学科分成形态学和机能学两大类。机能学(如生理学、生物化学和药理学)实验课的实际操作较多。形态学实验课(如解剖学、组织学、病理学和寄生虫学)传统上是验证性实验为主的教学模式, 医学生通过观察器官或切片, 识别正常或异常的组织结构和细胞形态的变化, 从而理解和掌握器官组织的功能变化。尽管目前已有某些形态学学科建成了国家级数据库, 如中国寄生虫种质资源

平台已经可以应用在形态学教学中^[3], 实验素材得到了丰富, 但形态学实验课目前仍往往局限在形态本身, 传统的形态学实验课普遍缺乏具体的实验操作、缺乏与疾病相关的患者诊断治疗信息, 因此尚未很好地实现理论与实践的融合、基础与临床的融合, 不足以培养医学生的综合思维。近年来, 随着互联网信息技术的发展, 医学形态学早已不再局限于肉眼或显微镜下观察器官或切片形态, 数字切片、分子生物学遗传学和人工智能等概念正在影响形态学的医教研三方面^[4]。如何在形态学实验教学中充分调动医学生自主学习的热情, 提高医学生在实验课中的参与度, 培养医学生的综合素质, 是形态学教学改革的方向之一^[5]。

本文以国家级虚拟仿真实验教学项目“乳腺癌组织分子分型的免疫组织化学检测方法”(http://mvl.suda.edu.cn/virlab/suda2.html)为例, 探讨如何设计优良的形态学综合实验, 在虚拟仿真实验中如何提高医学生的参与度, 培养医学生的临床思维。该虚拟仿真实验属于医学基础形态学综合实验, 包括了免疫学中免疫组织化学原理、交互操作和实验结

基金项目: 江苏省高等教育教改研究立项课题“基于‘互联网+’医学形态学课程教学模式的创新研究与实践”(2017JS-JG096); 江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD)

收稿日期: 2019-08-28

作者简介: 刘瑶(1986—), 女, 江苏阜宁人, 博士, 副教授, 研究方向为肿瘤分子病理; 邓敏(1962—), 女, 江苏溧阳人, 硕士, 副教授, 研究方向为病理学及高等医学教育, 通信作者, t_dengmin@suda.edu.cn。

果的解读,分子生物学中核受体和细胞增殖的概念,病理学中乳腺癌的病理特征,以及肿瘤学中乳腺癌的分子分型和临床意义的解读。通过这样的实验设计,可以将免疫组织化学的免疫学理论和实验操作相结合,将乳腺癌的组织形态学变化与分子分型结合,将乳腺癌的病理学理论和临床治疗相结合,从而促进理论与实践的融合、基础与临床融合,培养医学生的综合素质。

一、虚拟仿真实验的介绍

医学虚拟仿真实验的本质是使用信息化技术,通过高度仿真来满足医学教学的需求^[6]。目前江苏省内南京医科大学、苏州大学和东南大学等都已经建立了形态学信息化教学平台,包括解剖学的标本库、组织学和病理学的三维大体标本库以及数字切片库等^[7]。尽管形态学实验课的课堂教学效率已经有所提高,但如何合理地设置和利用这些数字化资源仍然是个问题;部分学生自主学习能力较弱、不能充分利用这些资源进行自主学习,多数学生只是在考试前复习时才浏览这些数字化资源。而设计优良的虚拟仿真实验可以促进这些数字资源标本的高效使用,并且可以实现远程学习、随时学习和资源共享^[8]。

本项目采用3D动画技术进行场景绘制,采用Animate CC技术进行程序合成,实现人机互动^[9]。Animate CC 2017是Adobe公司最新开发的新型html动画编辑软件,支持Flash、SWF、AIR、HTML5 Canvas和WebGL等多种动画格式,并可以进行扩展以支持SnapSVG等自定义格式。本项目管理平台采用了Eclipse作为开发工具,Eclipse是基于Ja-

va的可扩展开发平台;通过集成的JDK(Java development kit),完成开发工作。本项目的设计由苏州大学和上海梦之路数字科技有限公司共同完成。

二、虚拟仿真实验的设计

本虚拟实验项目探讨的临床问题是“乳腺癌患者术后治疗方案的选择”。乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤,患者术后治疗方案的制定依据患者临床特征、乳腺癌病理学特征和乳腺癌分子分型结果综合判断。其中乳腺癌组织的分子分型是乳腺癌患者术后治疗方案选择的重要依据,不同的分子分型对应术后不同的治疗方案,如内分泌治疗、化疗或靶向治疗等。乳腺癌的分子分型最初根据乳腺癌组织的转录组学研究,基于内在基因群(intrinsic gene set)的表达水平,乳腺癌可以分为管腔A型(Luminal A)、管腔B型(Luminal B)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达(HER2-enriched)型和基底样型(basal-like)^[10]。临床实践提示,该分子分型在医院临床病理科可以通过免疫组织化学检测雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、HER2及细胞增殖指标Ki67的蛋白表达水平推测(表1)。其中HER2的阳性判读标准一向存在争议,目前推荐根据乳腺癌HER2检测指南(2019版)执行^[11],在本次虚拟实验中我们提供了非常明显的阳性和阴性结果。这4个指标的免疫组织化学的检测结果可以反映癌组织转录组学的特征,因此相比于昂贵复杂的二代测序转录组检测,便捷的免疫组织化学实验就可以对乳腺癌进行分子分型,这也是本实验设计的理论基础。

表1 乳腺癌分子分型与治疗方案的关系

乳腺癌的分子类型	免疫组织化学的蛋白表达特征	治疗方案及患者预后
管腔A型	ER和PR阳性,HER2阴性,Ki67阳性指数<10%	内分泌治疗(±化疗);预后最好,复发率低
管腔B型	ER阳性,HER2阴性,Ki67阳性指数≥10%;ER阳性,HER2阳性	内分泌治疗合并化疗;复发风险高;对HER2阳性者,可加上靶向治疗
HER2过表达型	ER阴性,PR阴性,HER2阳性	靶向治疗(赫塞汀)
基底样型	ER阴性,PR阴性,HER2阴性,CK5/6和/或EGFR阳性	化疗;预后最差

为了将乳腺癌的分子分型讲解清楚,实验整体的设计思路如图1,第一部分内容偏向免疫组织化学的基础理论知识和实验操作,包括免疫组织化学的实验目的、实验原理、实验视频和注意事项。在该部分中,学生首先阅读图文并茂的实验目的和原理,随后观看实验操作及结果判断的视频,了解实验注意事项。然后学生开始实验的虚拟操作,在具体操作过程中,还需要完成和操作流程、规范相关的选择题,系统会给出相应的评分。在实验操作部分,我们设计了虚拟的交互操作以及实验相关问题的互动回答,该部分是本虚拟仿真实验中“虚”的部分。事实上,该实验项目已经作为开放性实验供校

内临床医学专业学生选修,并开设了多年,教学效果良好。但是免疫组织化学实验耗时长、部分试剂有致癌性、部分器械有危险性,限制了本实验项目的大范围开设,许多医学生(如未选修成功的临床医学专业学生,其他口腔医学、法医学和预防医学专业学生等)不能参与学习。如果将该实验“虚拟化”,就可以规避实验风险、缩短实验时间,且更多的医学生能通过虚拟仿真实验平台进行学习。值得注意的是,免疫组织化学方法也是医学科研常用的研究方法。作为医学本科生和研究生,掌握这样的实验方法也是非常必要的。

第二部分内容偏向临床应用,学生根据免疫组织

化学检测结果进行乳腺癌分子分型的判断和治疗方案的选择。学生需将ER、PR、HER2和Ki67这4个免疫组织化学检测结果根据表1综合判断,得出患者乳腺癌组织的分子分型,并提出下一步可能的治疗方案,并完成实验报告。该部分中我们提供了4个真实的临床乳腺癌病例的病史,包括患者的基本信息、就诊情况、手术情况、术后病理和免疫组织化学检测结果。患者乳腺癌术后癌组织的苏木素—伊红染色切片,ER、PR、HER2及Ki67的免疫组织化学结果以图片的形式给出。后台随机分配给学生1个病例,因此不同的学生获得的乳腺癌病例的分子分型可能不一样。学生根据所提供的图片进行各项的判读、分析并进行分子分型的判断,然后提出后续治疗方案,完成实验报告等。教师对实验报告进行评价并判分,并提供复习思考题让学生进一步学习相关知识。

当然,本虚拟仿真实验并未局限于免疫组织化学实验方法的教学,免疫组织化学实验只是乳腺癌分子分型的检测方法,本实验强调的是乳腺癌的分子分型以及后续的临床治疗方案制定。这样的实验设计可以将基础医学与临床治疗方案的制定有效结合,促进基础与临床的融合。实验中的病例是来自苏州大学附属第一医院真实的乳腺癌病例,这是为了让虚拟仿真实验有真实感,让学生获得真实的体验。虚拟仿真实验中“虚拟”的是实验操作,但知识和病例都是客观真实的,这是为了把学生带入到真实的临床思维训练中,从而提升学生解决实际临床问题的能力。

本虚拟仿真实验综合了多门学科的知识,涉及了生物化学中受体的概念和酶的概念、细胞生物学中细胞增殖的概念、免疫学中的抗原抗体反应、乳腺癌的组织学和病理学知识以及肿瘤学中内科/外科治疗等。因此本项目通过“乳腺癌的分子分型”,联系了基础医学和临床医学的多个知识点,构建了较为完整的知识结构。



图1 “乳腺癌组织分子分型的免疫组织化学检测方法”虚拟仿真实验的设计框架

三、虚拟仿真实验的应用

本虚拟仿真实验适合医学生在大二下半年或者

大三上半年时应用,此时医学生已经完成了解剖学、组织学、生物化学和生理学等多门基础医学学科的学习,但尚未进入医院见习和实习。因此这样的实验设计,通过借助临床病例、回顾多门基础医学知识,可以为医学生后续临床学科的学习打好基础。

医学生通过互联网进入虚拟仿真实验平台,观看实验操作视频,完成实验交互操作、交互问题并提交实验报告。虚拟仿真实验互动操作过程中设计了20个互动选择题(单选或多选),每题5分,总分为100分。学生在回答问题的过程中获得知识和技能。在完成整个实验操作后,学生任选一份真实病例,并按照统一的格式完成一份电子版实验报告。学生通过识别ER、PR、HER2和Ki67的免疫组织化学结果、对该例乳腺癌进行分子分型的判断,随后提出患者可能的下一步治疗方案,该部分的总分为100分。最终成绩 = 虚拟互动问题得分×50% + 实验报告得分×50%。虚拟互动问题的得分由计算机自动给出,实验报告由教师批改。学生可以查看个人实验成绩和教师的评语,并且可以与教师进行网上交流。

该虚拟仿真实验纳入学生的过程化考核,学生在任何时间、任何地点都能参与该虚拟仿真实验。学生在进行虚拟仿真实验时可以暂停、可以查阅资料、可以分成多个时间段完成、也可以根据教师的评语再次完成该虚拟仿真实验。这样的考核方式从关注学生的学习绩效转移到关注学生的学习过程,突出学生在考核中的主体作用。这有助于培养学生自我监督和调整学习的能力,引导学生学会自我管理,从而培养学生自主学习的能力^[12]。

目前本项目已经上线为本校学生服务,网络访问已3 000多人,已有约500人参与了该虚拟仿真实验的实际学习。由于虚拟仿真实验在互联网上运行,只要是注册用户都可以参加,因此本项目还可以供兄弟院校的医学生参与。最近,江苏省成立了高校学科联盟,苏州大学是基础医学学科联盟和临床医学学科联盟的成员之一。高校学科联盟是区域高等教育发展的新趋势,联盟间构建医学虚拟仿真实验教学共享平台,可以推动虚拟仿真实验项目的共同建设和高效利用^[13],从而促进虚拟实验教学对学生科研动手能力及创新能力的培养。虚拟仿真实验后续的网络服务(如答疑、指导、评价等)也可以由联盟中的教师共同承担,从而促进校际交流。

四、虚拟仿真实验应用于形态学实验教学的反馈及拓展

该虚拟仿真实验2018年上线后,最初学生利用课后时间完成。目前该虚拟仿真实验项目已经纳

入病理学实验课授课计划,并作为过程化考核的一部分。我们对应用虚拟仿真实验的学生进行问卷调查,调查对象为2016级临床医学和口腔医学的学生,共205人,收回有效问卷192份。89%的学生认为该虚拟仿真实验对自己的学习有帮助,并且实验报告的分析部分也受到了学生的好评,学生认同真实的病例更有助于学习。

虚拟仿真实验还具有极强的延展性。后续打算在本项目基础上,拓展加入患者的就诊过程影像学资料、手术过程、病理取材制片和诊断,培养医学生对乳腺肿瘤的临床诊断及鉴别诊断思路。在免疫组织化学的结果中,如果出现HER2弱阳性的病例,后续还可以加上荧光原位杂交(*fluorescence in situ hybridization*, FISH)检测方法的虚拟实验。最终形成乳腺肿瘤的临床诊断与鉴别诊断、分子分型和治疗方案这一较完整的模块,促进基础与临床更深层次的融合。此外,免疫组织化学是临床广泛应用的检测肿瘤分子特征的方法,如肺癌中EGFR和ALK突变、结直肠癌中EGFR和HER2的突变均可以采用免疫组织化学的方法,这些关键基因的突变都具有指导后续靶向药物治疗的作用,因此后续还可以设计类似的虚拟实验,充分融合基础和临床,全面提升医学生的临床思维。

医学生只有通过足够的临床思维演练和充分的操作技能实训才能获得必要的综合技能,然而临床思维和操作技能训练不可能直接在患者身上进行,随着计算机科学的发展,虚拟仿真实验可以有效帮助医学生临床思维能力的提升。完善的医学教育包括了四个层次:第一层次是医学专业知识和操作理论知识的积累;第二层次是医学知识的融会贯通;第三层次是临床操作表现层,将所学医学知识形成临床思维和技能;第四层是真实医疗工作环境中的实际表现^[14]。本虚拟实验项目旨在提升第二和第三层次的能力,重在促进医学生多门基础学科知识的融会贯通,并培养初步的临床思维。

在互联网技术、肿瘤个性化治疗突飞猛进的今天,医学教育内容也在日益剧增,而基础医学课程的实验教学课时却有所减少,各学科缩减实验课时必然破坏学科的系统性和完整性,而开设综合实验可以解决上述矛盾,并有助于培养复合型人才^[15]。因此,我们有必要更新形态学实验课的教学内容,整合分子生物学、形态学和临床学科的相关知识,将基础医学和临床医学知识充分融合,促进学生自主学习,从而提升学生的综合素质。2017年7月国务院办公厅印发的《关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》堪称医学教育的纲领性文件,它为医学的教学和发展指明了方向^[16]。而虚拟仿真实验作为多学科整合的一种有效形式,通过优

良的设计,可以进一步促进医学生基础与临床的融合。因此医学院教师需多思考、和临床科室的医生多沟通、了解最新的疾病进展,从而制作优良的虚拟仿真实验,促进医学生综合能力的提升,培养更能适应时代发展的创新型人才。

参考文献

- [1] 德伟,王子杰,陈雅,等. 探讨分子生物学虚拟实验的构建要素[J]. 南京医科大学学报(社会科学版),2013,13(2):166-168
- [2] 郭静,刘晓燕,朱学江,等. 虚拟仿真教学平台在基础医学教学中的应用[J]. 南京医科大学学报(社会科学版),2014,14(6):498-500
- [3] 陈琳,马磊,张东辉,等. 中国寄生虫种质资源平台在形态学教学中的应用[J]. 南京医科大学学报(社会科学版),2012,12(2):155-157
- [4] 毛峥嵘,马丽琴,张伟,等. “互联网+”背景下病理学教学实践与发展[J]. 中华病理学杂志,2018,47(6):479-480
- [5] 邱燕燕,范嘉盈,张岚,等. 医学形态学实验课程教学改革的探索[J]. 中国高等医学教育,2018(4):47-48
- [6] 黄桂东,梁清翠,蔡逸夫,等. 虚拟仿真实验室在微生物学实验教学中的应用[J]. 安徽农业科学,2019,47(13):270-271, 274
- [7] 危晓莉,吴琰,周韧,等. 三维病理大体标本制备及应用[J]. 中华病理学杂志,2011,40(4):265-266
- [8] 樊守艳,王继浩. 基础医学虚拟仿真实验教学现状分析与展望[J]. 中国教育信息化,2018(2):88-89
- [9] 王墨红. 动态故事板在 Animate CC 平台上的设计实现[J]. 电子技术与软件工程,2018(20):69
- [10] VAN'T VEER L J, DAI H, VAN DE VIJVER M J, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer[J]. Nature,2002,415(6871):530-536
- [11] 《乳腺癌HER2检测指南(2019版)》编写组. 乳腺癌HER2检测指南(2019版)[J]. 中华病理学杂志,2019,48(3):169-175
- [12] 孙敏. 六门临床课程形成性评价实践研究[J]. 南京医科大学学报(社会科学版),2012,12(2):144-147
- [13] 夏正新. 医学虚拟仿真实验教学共享平台的构建与探索[J]. 南京医科大学学报(社会科学版),2018,18(3):252-254
- [14] 秦桂萍. 医学模拟与临床实际工作能力培养[J]. 中国医院,2004,8(9):48-49
- [15] 徐珊,徐昌芬,王建文,等. 医学形态学实验教学改革探索[J]. 南京医科大学学报(社会科学版),2001,1(1):62-63
- [16] 施晓光,程化琴,吴红斌. 我国新一轮医学教育的政策意义、诉求与理念[J]. 中国高等教育,2018(15):61-63