

生物制药技术专业“发酵工程”教学改革探索与实践

洪璇* 陈仲巍 李鹤宾 李建波 罗浩虹

(厦门医学高等专科学校药理学系 福建 厦门 361008)

摘要: 针对高职生物制药技术专业就业岗位群的特点, 提出了对“发酵工程”课程教学大纲设置、教学模式、教学方法等方面的改进建议。通过多个教学过程中的实践案例, 阐述了创设学习情境、任务驱动式教学、生产性实训等教学模式的具体应用, 并介绍了微课程、模拟仿真软件等多种取得良好效果的信息化教学方法尝试。

关键词: 发酵工程, 生物制药, 教学改革

Reform and new practices of Fermentation Engineering curriculum in the major of bio-pharmacy

HONG Xuan* CHEN Zhong-Wei LI He-Bin LI Jian-Bo LUO Hao-Hong

(Department of Pharmacy, Xiamen Medical College, Xiamen, Fujian, 361008, China)

Abstract: Suggestions on the improvement of teaching contents, teaching mode and teaching methods of the course of Fermentation Engineering were proposed based on the employment positions. Several examples were presented to elaborate the practices of educational ideas such as learning scenario construction, task-driven learning, productive practical training, etc. Several successful informationized teaching methods, including micro-lectures and simulation software were also introduced.

Keywords: Fermentation Engineering, Bio-pharmacy, Course reform

Foundation item: Project of Model Major of Higher Vocational Colleges in Fujian Province; Project of Productive Practical Training Base in Fujian Province; Project of Key Major of Higher Vocational Colleges in Xiamen; Project of Teaching Reform in Xiamen Medical College (No. J2015-04)

*Corresponding author: Tel: 86-592-5953823; Fax: 86-592-2070806; E-mail: hx@xmmc.edu.cn

Received: October 30, 2015; **Accepted:** January 12, 2016; **Published online** (www.cnki.net): January 12, 2016

基金项目: 福建省高职院校示范专业建设项目; 福建省模拟 GMP 生产车间教育生产性实训基地建设项目; 厦门市高职教育重点专业建设项目; 厦门医学高等专科学校教育教学研究课题(No. J2015-04)

*通讯作者: Tel: 86-592-5953823; Fax: 86-592-2070806; E-mail: hx@xmmc.edu.cn

收稿日期: 2015-10-30; **接受日期:** 2016-01-12; **优先数字出版日期**(www.cnki.net): 2016-01-12

2012 年国务院印发《生物产业发展“十二五”规划》, 将生物产业确定为国家战略性新兴产业。2015 年国务院印发《中国制造 2025》, 生物医药被列为十大重点发展产业领域。厦门市将生物与新医药作为重点打造的十大千亿产业链之一, 建设生物医药港, 对高素质应用型生物制药人才需求迫切。作为立足厦门、面向福建、侧重闽西南, 着力培养适应地方医药和健康相关产业需要人才的高职院校, 厦门医学高等专科学校经过不断地探索和实践, 全力打造生物制药技术专业, 为生物制药企业及相关科研院所培养了大批实用型人才。

“发酵工程”是生物制药技术专业的核心课程, 位于生物制药的中下游环节, 核心任务是基因工程菌的扩大化培养, 这也是生物制药企业的主要生产环节。因此, 这门课程的开设非常符合高职院校学生面向生物制药企业生产一线的职业定位。经过近几年的实践, 我们在教学大纲设置、教学模式、教学方法等多方面进行了诸多尝试, 取得了良好的教学效果, 毕业生质量深受生物制药企业及相关科研院所的好评。

1 教学大纲改革

高职高专的教学大纲设置必须立足地方产业特点, 针对岗位需求设定教学目标。通过对厦门生物医药产业的深入调研, 我们了解到, 以几家生产重组人白介素、戊肝疫苗等产品的生物制药公司为代表的基因蛋白质药物生产技术路线, 是目前厦门生物医药产业最为成熟和主要的生产技术路线之一。其主要工艺流程是通过对基因工程菌的发酵及目的产物的分离纯化, 生产重组人粒细胞刺激因子、重组人白介素、戊肝疫苗等基因蛋白质药物。针对这一地方产业特点及技术路线, 我们开设了基因工程、发酵工程、生物分离工程、药物制剂技术、生物药品检测技术等一系列课程。其中, 发酵工程作为基因蛋白质药物生产的中游环节, 其课程具有重要的地位。

这些生物制药代表性企业的发酵车间大多采

用 30 L 以上半自动通气搅拌型发酵罐, 对发酵及相关辅助岗位有较大的人员需求。因此, 我们将“发酵工程”课程的教学内容由传统的食品发酵工艺(如泡菜制作、酸奶发酵、葡萄酒生产等)转向现代微生物发酵制药技术。在教学目标上, 坚持理论够用、技能熟练的原则, 侧重微生物发酵制药的总体流程和各环节的实践操作技能, 面向生物制药企业研发辅助岗位、中试岗位和 GMP (Good Manufacture Practices) 车间发酵生产岗位培养具备创新精神和初步研发能力、掌握熟练发酵罐操作技术及 GMP 规范的高素质应用型人才。

2 教学模式改革

高职高专学生大多理论基础较为薄弱, 传统的理论课与实践课分别进行的教学模式容易让学生感觉理论知识枯燥、难以理解, 从而对理论课产生厌学情绪。而实践课虽然受到学生欢迎, 但受限于理论知识的薄弱, 学生在实践过程中思路不够清晰, 往往过于关注具体的操作步骤, 而难以系统地理解整个工艺流程, 也无法思考每个实验步骤的作用, 更谈不上有的放矢, 合理地安排实验过程。针对这一基本学情, 我们通过设置学习情境、任务驱动、教学做一体化、开设生产性实训等模式, 对教学模式进行了改革。

2.1 基于工作过程, 设置学习情境

我们坚持工学结合的原则, 通过建设闽西南生物医药职教集团, 与生物制药企业紧密合作, 依据企业发酵车间的实际生产流程来共同设计教学内容。紧密围绕发酵工艺流程的主线, 反复强调总体流程、每个生产环节的作用、承前启后关系等, 使学生始终在具体的工作过程中学习。“发酵工程”总学时为 72 学时, 其中包括 48 学时的基础发酵模块和 24 学时的生产性实训。在基础发酵模块中, 将教学内容划分为五个项目, 见表 1。每个项目设计为一个理实结合的学习情境, 打破传统的教学设计理念, 以项目导向的思路对理论和实践的知识点重新梳理整合, 使其更为直观易懂, 有助于激发学

表 1 发酵工程课程内容设置
Table 1 Course setting of Fermentation Engineering

模块 Modules	项目号 Number of projects	项目内容 Content of projects	理实一体总学时 Total credit hours
基础发酵模块 Basic fermentation module	项目一	发酵菌种的选育及保藏	10
	项目二	发酵条件的优化及扩大培养	8
	项目三	发酵罐结构及管路认识	6
	项目四	发酵过程控制	12
	项目五	发酵罐的灭菌	12
生产性实训 Productive practical training	项目六	超氧化物歧化酶(SOD)的发酵生产	24
总计 Total			72

生的学习兴趣,迅速进入学习情境。

2.2 任务驱动式教学

在具体的学习情境中,我们通过任务驱动式的教学模式^[1],将理论知识的讲授、实验技能的训练和职业素质的培养融合到每个项目中,实现理实结合与教学做一体化,而非传统教学模式中将理论课与实验课割裂。

以项目一“发酵菌种的选育及保藏”为例,此项目学习目的在于让学生掌握发酵菌种选育的基本原理,为胜任企业研发辅助岗位打好基础(图 1)。首先是提出项目任务,即筛选及保藏高产的优质菌株。第二是分析任务,教师带领着学生一起讨论和分析如何解决此任务,在此过程中引入相关的理论知识。在具体学习情境中,带着任务进行学习,学生可以目的性更明确,思路更清晰地学习和掌握理论知识和基本原理。我们以中国农业大学出版社出版,盛贻林老师主编的教材《微生物发酵制药技术》第一章为框架,分析讲授发酵常用的菌种类型、菌种的来源、分离、筛选、保藏等内容,使学生掌握解决此项目任务的基本知识。紧接着安排解决任务的环节,即实践课环节。教师和学生一起解决任务,通过产淀粉酶菌株的筛选及保藏实验,训练学生完成此项目所需的实验技能。包括采样、土壤悬液的制备、倍比稀释及涂布分离、产淀粉酶能力的测定

以及菌种保藏。最后还有一个总结及扩展的环节,总结实验出现的问题,重新系统地概括项目流程,补充相关的理论知识,布置开放式思考题和相关的实验设计题。通过这个环节,使学生对本项目的理解得到深化,知识得到拓展。

2.3 生产性实训

基础发酵模块的五个项目主要是基础理论知识的教学以及在发酵工程实验室进行发酵工艺流程的分项训练,让学生熟练掌握每个基本发酵工艺环节。但实验室环境和 GMP 车间生产环境有很大区别,旨在练习基本操作的模拟实验与真实的生产过程也有很大区别。学生若仅在实验室中进行发酵罐模拟操作的练习,到了生物制药企业后可能出现无法适应 GMP 车间生产规范、对生产过程中出现的各种状况无法应对等困难,往往需要经过重新培训才能上岗。即在校所学知识 with 生产所需技能存在部分脱节,无法充分发挥作用。

所以我们在基础发酵模块之后,在我校中央财政支持的生物制药 GMP 车间中安排 24 学时的基因蛋白质药物生产性实训。通过模拟职场环境的生产性实训^[2],把基础发酵模块中各项基本技能的训练串联为完整的生产线,所学的知识 and 技能在真实生产过程中得到融会贯通和强化,并进行 GMP 车间生产规范的训练,以此达到适应生物制药企业人才

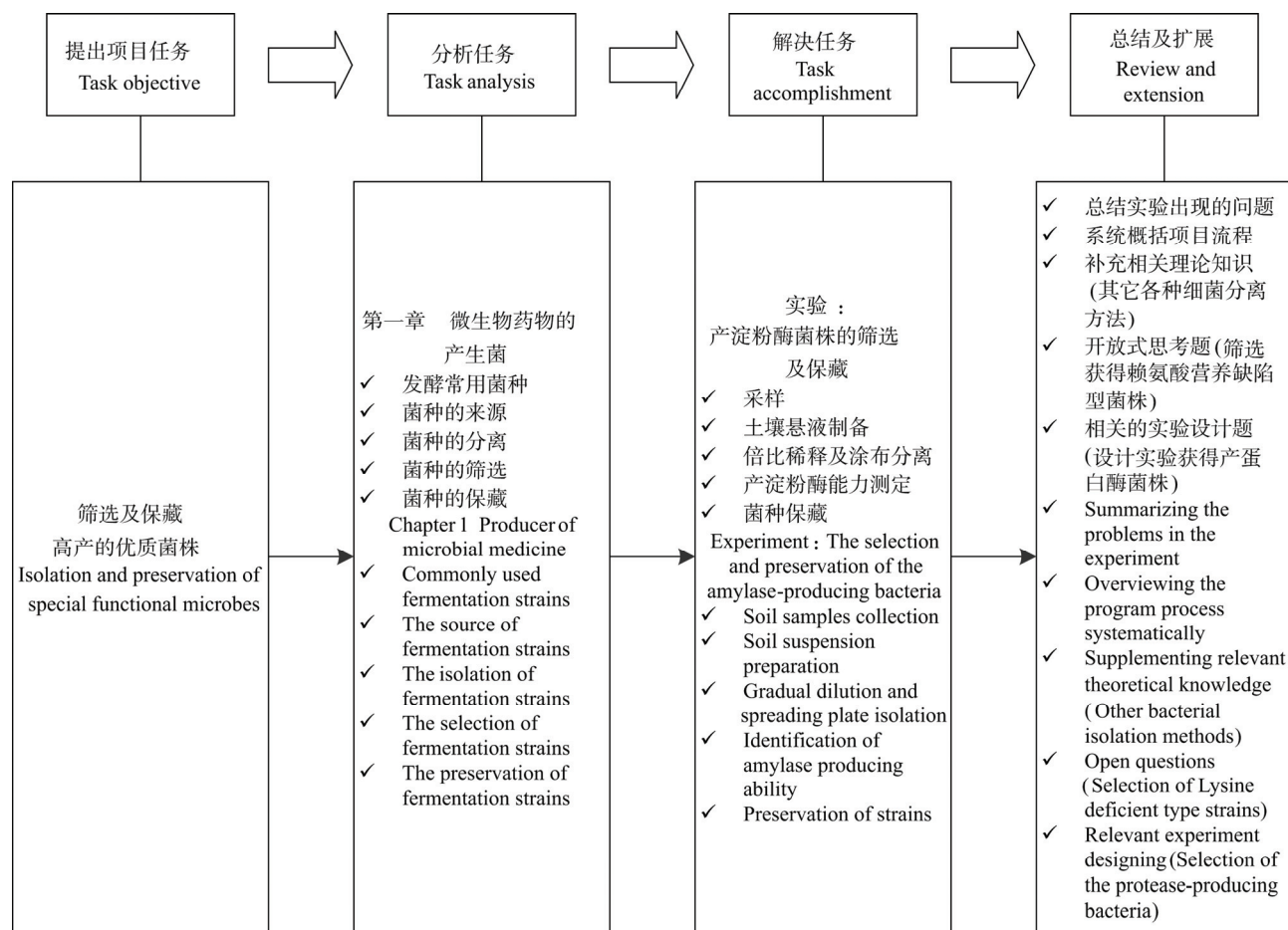


图 1 任务驱动教学模式案例

Figure 1 Example of task-driven learning pattern

需求的目标。

我们以基因蛋白质药物——超氧化物歧化酶(SOD)的发酵生产为工作任务, 为学生提供超氧化物歧化酶基因工程菌(教师的科研成果), 每 4 名学生为一组, 共同完成超氧化物歧化酶的发酵生产任务。安排每组学生在实训开始前通过小组讨论, 确定生产计划, 完成原材料采购申报及原材料质量控制。生产性实训过程中除了巩固生产型发酵设备的操作, 还融入 GMP 安全与质量管理教学、设备维护和检修、生产过程突发状况的应对等。生产完成后, 进行产品质检以及成本核算。通过生产性实训, 将真实生产过程中可能涉及的知识和技能进行充分演练, 以胜任各个岗位的需求, 并且实现学生素

质的提升和拓展, 为将来提供更广阔的职业发展前景。

3 教学方法改革

3.1 微课程与翻转课堂教学

厦门医学高等专科学校已建立 SPOC (Small Private Online Course) 教学平台, 开发数十门网络课程, 为学生提供丰富的网络课程资源。我们利用我校 SPOC 平台, 制作和上传短小精悍的发酵工程微课程片段, 并留下思考题, 供学生课前自学及思考。在课堂上通过提问、讨论及教师进一步深入讲解, 激发学生兴趣, 巩固和强化相关知识。

例如, 在项目三“发酵罐结构及管路认识”的教学中(图 2), 我们制作了关于发酵基本要素的微课

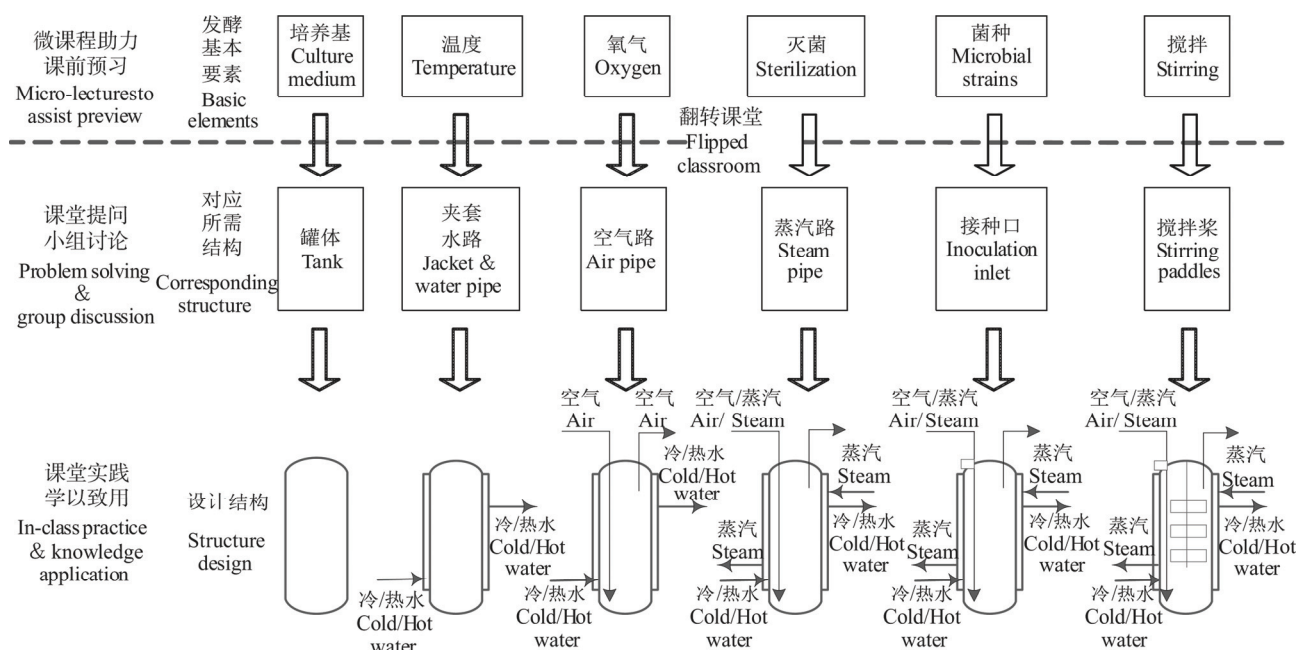


图2 微课程与翻转课堂教学案例

Figure 2 Example of micro-lectures and inverted classroom pattern

程。在学生已学的“微生物学”课程基础上，复习巩固并提出菌种、培养基、温度、氧气等有氧发酵的必需条件。再给学生留下思考题：发酵罐需要具备怎样的结构才能实现这些基本要素？课堂上则是提问和讨论的时间，我们带领学生一起来设计发酵罐的结构。首先作为培养基的容器，我们需要一个罐体结构。大部分学生会画在纸上画出类圆柱体，而不是立方体，以减小死角及保证均匀混合；其次，教师提问：为了控制温度，我们需要怎样的结构？大部分学生会回答加热棒。教师继续提问：如果发酵过程需要冷却又如何实现？这时大部分学生陷入思考。教师通过提示基础化学实验中的水浴，启发和引导学生联想到通过设计一个夹套来实现加热和冷却的需要。如此这般，逐一分析发酵各要素的实现方式，即可引领学生简单地设计出一个能满足各基本要素的发酵罐模型，再通过教师的进一步剖析，学生就能够深入认识各管路结构的特点及作用。通过微课程^[3]及翻转课堂教学^[4]，过去晦涩难懂的管路结构在寓教于乐当中学生就可以轻轻松

松的掌握。

3.2 三维模拟仿真软件

生物制药企业生产岗位要求学生能够熟练掌握发酵罐的操作。但在教学过程中，尽管我们配备足够的设备能保证每 3-4 名学生操作一台发酵罐，但由于时间、工艺流程的限制，以及发酵罐误操作可能存在的风险，我们不可能有机会让学生反复地在发酵罐上练习基本操作。同时，发酵罐的管路阀门众多，操作复杂，学生不易掌握。很多学生只是死记硬背，并非真正理解什么情况下为何进行这样的阀门开闭操作，一旦发酵过程中出现与讲义所设定的不同的情况，就完全不知道如何处理。究其原因在于空间想象力和思维逻辑性有限，又无法直观地从三维剖面角度看到蒸汽、空气、冷却水、恒温水和排污 5 条管路的结构，以及各阀门开闭时，各条管路中相应物质的流动情况所带来的结果。因此无法透彻地理解各种情况下各阀门所应进行的操作，仅仅是死记硬背，缺乏分析解决问题的能力。

为了解决这一问题，我们针对我校现有的镇江

东方 30 L 机械搅拌式双联发酵罐开发了一套发酵工程三维模拟仿真软件。将发酵罐基本操作分为空气过滤器灭菌、空消、加培养基、实消、接种、培养、取样、出料、清洗, 共计 9 个模块。每个模块包含操作演示视频、模拟仿真操作练习、模拟仿真操作考核 3 种模式, 并且都可在二维管路图和三维模型图下同步对照进行。其中, 模拟仿真操作练习又设置了是否显示操作步骤字幕提醒、是否点击阀门编号自动指向该阀门、是否显示阀门编号 3 种可选难度模式。学生可以先观看演示视频熟悉操作步骤, 再在模拟仿真操作练习界面下根据熟练程度依次选择不同难度模式进行充分的训练, 最后通过最高难度的模拟仿真操作考核来检验掌握情况。发酵罐在三维角度以及剖面角度的画面能够直观地展示各阀门开闭时各个管路中物质的流动情况, 又能够通过学生自主在软件上进行阀门的开闭, 立即直观显示相应物质流动结果。若操作错误, 学生马上能观察到错误操作造成的影响, 并进行纠错, 锻炼了他们分析解决问题的能力。

我们在教学过程中先进行简单的原理讲解, 再利用模拟仿真软件讲解各项基本操作。然后学生上课下课下都能在模拟仿真软件上进行充分的训练和模拟考核, 之后再到真实发酵罐上进行实训及在生物制药 GMP 车间中进行生产性实训。最后我们再用模拟仿真软件来重现实训过程中每个小组出现的各种错误, 与学生一起分析总结。这样模拟仿真软件与实罐训练相结合的方式解决了仿真不够“真”, 生产性实训又不允许中断生产进行基本操作反复练习的问题, 利用现代信息化教学手段获得了最大化的教学效果。

3.3 创新思维培养

在大众创业、万众创新的大背景下, 学生创新思维的培养一直是我们的主要关注点。在基础发酵模块中, 每个项目完成后, 我们都会布置一道开放式实验设计题, 让学生设计实验来完成相似的任务, 以此考察学生的掌握情况并培养其思维能力。

例如在带领学生完成产淀粉酶菌株的筛选及保藏实验之后, 我们要求学生设计实验进行产蛋白酶菌株的筛选及保藏。学生需要根据之前所学的知识并且自行查阅资料, 了解蛋白酶与淀粉酶特性的差异, 根据这个差异来巧妙地设计实验进行筛选。又如在项目二“发酵条件的优化和扩大培养”的教学中, 我们要求学生掌握正交表的使用, 利用正交实验来摸索和优化发酵条件, 培养他们具备初步的科研能力。开放性实验设计题与教师带领学生所做的实验既有相似的流程, 又有所区别, 需要一定的思考能力和创新能力, 也能将该项目中所学的理论知识和实验技能再次深化和融会贯通。

每个实验结束后, 我们都要求学生对此实验提出改进建议, 这些建议可以大到实验项目的设计是否合理, 实验过程的安排如何优化, 也可以小到实验器材的摆放怎样改进。总之, 只要是细心观察, 用心思考得出的改进建议都是值得鼓励的。因为我们相信, 具备观察能力、思考能力和分析解决问题能力的学生, 到了企业一定能够受到青睐。在我们的实践过程中, 起初大多数学生不会主动思考, 往往简单地回答实验安排已经很好, 提不出什么建议。经过我们的反复鼓励和引导, 很多学生逐渐开始学会观察和思考, 努力尝试精益求精。例如有学生提出在生产性实训过程中更优化合理的时间安排建议; 有学生提出可以把发酵罐出料管路进行改造, 平行地增加一路排污管路, 以方便清洗发酵罐时污水的排放; 也有学生提出超净工作台中的物品应该如何摆放更为方便和清洁等。我们将这些建议仔细地一一回复, 具有可行性的给予采纳, 对我们的工作也是很好的改进; 具有创新性但暂时不具备可行性的给予鼓励并说明暂时无法实行的原因; 对于一些不合理的建议也详细解释问题所在。经过这样的鼓励和引导, 学生自信心得到增强, 也更有动力去训练自己的创新思维和解决问题能力。

4 教学效果

经过近八年来的探索和实践, 我们的发酵工程

教学改革取得了一定的成果。发酵工程微课程及三维模拟仿真软件不仅得到学生的普遍好评,也得到兄弟院校同行的认可。课程改革成果获得厦门医学高等专科学校教学成果一等奖。我校生物制药技术专业获评为福建省高职院校示范专业及厦门市高等职业教育重点专业,生物制药 GMP 车间获评为中央财政支持实训基地及福建省高职院校生产性实训基地。生物制药专业毕业生历年就业率 100%,大多就业于厦门各大生物制药企业及科研院所,数十名毕业生在厦门特宝生物工程有限公司、厦门万泰沧海生物技术有限公司等企业的发酵车间成为生产骨干,或在厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心、国家海洋局第三研究所等科研机构从事发酵技术相关研发工作,获得用人单位的好评,这也是对我们“发酵工程”课程教学的认可。

参考文献

- [1] Li SS, Lan R, Zhang XH, et al. Reform practice on higher vocational course of Food Microbiology Analysis based on employment position and task-driven[J]. Microbiology China, 2014, 41(12): 2530-2537 (in Chinese)
李双石, 兰蓉, 张晓辉, 等. 基于岗位对接和任务驱动的高职课程“食品微生物检测技术”的改革实践[J]. 微生物学通报, 2014, 41(12): 2530-2537
- [2] Zhou SL, Xia MF, Cui SF, et al. Exploration of the construction mode of productive practice-base for the higher vocational education of bio-pharmacy[J]. Microbiology China, 2012, 39(4): 566-571 (in Chinese)
周双林, 夏苗芬, 崔山凤, 等. 高职生物制药生产性实训基地建设模式探索与实践[J]. 微生物学通报, 2012, 39(4): 566-571
- [3] Fan FL, Zhang Y, Bai QY, et al. Research on the teaching model based on interactive micro-video resources and the application effects analysis[J]. Modern Educational Technology, 2012, 22(6): 24-28 (in Chinese)
范福兰, 张屹, 白清玉, 等. 基于交互式微视频教学资源教学模式的应用效果分析[J]. 现代教育技术, 2012, 22(6): 24-28
- [4] Zhang JL, Wang Y, Zhang BH. Introducing a new teaching model: flipped classroom[J]. Journal of Distance Education, 2012(4): 46-51 (in Chinese)
张金磊, 王颖, 张宝辉. 翻转课堂教学模式研究[J]. 远程教育杂志, 2012(4): 46-51