

## 以分枝杆菌分泌系统为例探索微生物学课程中遗传、生理和感染免疫整合教学模式

李武<sup>1</sup> 张楠<sup>1</sup> 谢建平<sup>2\*</sup>

(1. 内江师范学院生命科学学院 四川省高等学校特色农业资源研究与利用重点实验室 四川 内江 641100)

(2. 西南大学生命科学学院 三峡库区生态环境与生物资源省部共建国家重点实验室培育基地 三峡库区生态环境教育部重点实验室 现代生物医药研究所 重庆 400715)

**摘要:** 21 世纪是一个学科交叉与相互渗透日益明显的时代。从多学科角度出发,使用多种方法和手段研究和回答生命科学问题是现代生物学研究的重要特点之一,这为培养适应时代发展的复合型人才提出了新的挑战。本文以分枝杆菌分泌系统为例,探讨了“微生物学”课程教学中将微生物遗传、微生物生理和感染免疫进行整合教学的思路和框架,及其在本科教学中的优势。

**关键词:** 分泌系统, 微生物学, 整合生物学, 教学模式

## Integrated Microbiology teaching model exemplified by mycobacterial secretion systems

LI Wu<sup>1</sup> ZHANG Nan<sup>1</sup> XIE Jian-Ping<sup>2\*</sup>

(1. Key Laboratory of Regional Characteristic Agricultural Resources, College of Life Sciences, Neijiang Normal University, Neijiang, Sichuan 641100, China)

(2. Institute of Modern Biopharmaceuticals, State Key Laboratory Breeding Base of Eco-Environment and Bio-Resource of the Three Gorges Area, Key Laboratory of Eco-environments in Three Gorges Reservoir Region, Ministry of Education, School of Life Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China)

**Abstract:** The twenty-first century is characterized by increasing cross-section of multiple disciplinary. This is more prominent in modern biology, with fundamental biological issues addressed by integrating multiple methodologies from diverse branches of science, including but not limited to biology. This presents new immense challenge for undergraduate education in the campus. To explore a solution to meet such challenge, based on our study, mycobacterial secretion system was used as an example to explore the philosophy and work flow of integrated teaching model in

**Foundation items:** Education Teaching Reform Project of Chongqing City (163024); Education Teaching Reform Project of Southwest University (2016JY050); National Natural Science Foundation of China (81601740); Doctoral Scientific Research Foundation of Neijiang Normal University

**\*Corresponding author:** Tel: 86-23-68367108; E-mail: georgex@swu.edu.cn

**Received:** June 23, 2017; **Accepted:** October 25, 2017; **Published online** (www.cnki.net): November 07, 2017

**基金项目:** 重庆市教委教改项目(163024); 西南大学教改项目(2016JY050); 国家自然科学基金青年项目(81601740); 内江师范学院博士科研启动项目

**\*通信作者:** Tel: 86-23-68367108; E-mail: georgex@swu.edu.cn

**收稿日期:** 2017-06-23; **接受日期:** 2017-10-25; **网络首发日期**(www.cnki.net): 2017-11-07

Microbiology and its advantages in undergraduate education.

**Keywords:** Secretion systems, Microbiology, Integrative Biology, Teaching model

21 世纪以来, 生物学研究模式发生了翻天覆地的变革。从传统的分子生物学、遗传学、细胞生物学、微生物学及生物信息学到表观遗传学和基因组编辑技术, 生物学各分支学科的海量数据日益激增。显然, 从单一学科或单一角度来解释或评估这些数据变得越来越困难<sup>[1]</sup>。特别是近十年来, 基于高通量测序的系统生物学研究迅速发展, 从最初的基因组学到更复杂的功能基因组学如蛋白质组学、免疫组学、代谢组学及相互作用组学等, 组学研究在现代生物学、医药学等领域的应用日益广泛<sup>[2]</sup>。整合生物学(Integrative Biology)概念越来越引起重视, 它有机整合了上述学科的方法和手段, 并融合其他学科如数学、计算科学、物理学、工程学等的思路 and 模式, 多学科多角度地探索复杂的生物学问题<sup>[3]</sup>。在这种学科大融合的背景下, 学生除了学习必备的基本理论和基本知识外, 还需要进行系统的整合生物学的科学思维方式与能力的训练与培养, 才能适应当前的学科发展趋势。这给《微生物学》教材和教学提出了巨大挑战。本文是我们应对这些挑战的部分思考和实践, 尤其是可作为新教学模式的探索课程。

## 1 现有《微生物学》教材关于遗传、生理和感染免疫部分的框架及需要补充之处

微生物是所有微小生物的总称, 对人类的生存和生产活动有着举足轻重的影响。从进化学角度来讲, 高等生物都是由单细胞生物演化而来。因此, 微生物虽是最简单的生命体, 但其基本生命过程又与高等生物相同或类似。微生物是最经典的模式生物, 生命科学中许多重大事件的发生发展都离不开对微生物的研究。时至今日, 微生物学已经成为涉及生命科学各领域的基础学科。“微生物学”课程是生命科学及医学、药学、农学、林学、环境科学、水产科学及食品科学等众多专业的核心课程<sup>[4]</sup>。

教材是课程教学最重要的载体, 《微生物学》

教材的建设与发展历来受到各国微生物学工作者的重视。国内外也涌现出了许多优秀的微生物学教材<sup>[4]</sup>。现有《微生物学》教材关于遗传、生理和感染免疫部分都是独立成章, 互相之间连贯性和交叉性不够。比如普通高等教育“十一五”国家级规划教材《微生物学教程》<sup>[5]</sup> (第 3 版, 周德庆编著) 共十章内容, 涉及微生物遗传的有“第七章微生物的遗传变异和育种”, 涉及微生物生理的有“第一章原核生物的形态、构造和功能”“第二章真核微生物的形态、构造和功能”“第四章微生物的营养和培养基”“第五章微生物的新陈代谢”“第六章微生物的生长及其控制”, 涉及感染免疫部分的有“第九章传染与免疫”。“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材《微生物学》<sup>[6]</sup> (第 8 版, 沈萍、陈向东编) 共十五章内容, 涉及微生物遗传的有“第八章微生物遗传”“第九章微生物基因表达的调控”“第十章微生物与基因工程”“第十二章微生物的进化、系统发育与分类鉴定”, 涉及微生物生理的有“第三章微生物细胞的结构与功能”“第四章微生物的营养”“第五章微生物的代谢”“第六章微生物的生长繁殖及其控制”, 涉及感染免疫部分的有“第十四章感染与免疫”。国外著名教材“*Microbiology*”<sup>[7]</sup> (Prescott/ Harley/Klein's Microbiology, Joanne Willey 主编) 共有 44 章内容, 分为 11 部分。其中涉及微生物遗传的有“IV 微生物的分子生物学和遗传学”“V DNA 技术和基因组技术”, 涉及微生物生理的有“II 微生物的营养、生长和控制”“III 微生物代谢”, 涉及感染免疫部分的有“IX 非特异性抗性和免疫应答”“X 微生物疾病及其控制”。

这样编排教材不可避免地造成相关知识之间过分割裂, 理论与实践脱节, 导致教学比较抽象。学生学习时常常有种“学而无用”感, 从而理解不透、记忆不牢, 活学活用就无从谈起。久而久之, 学生会把“微生物学”当成理科中的文科, 常常靠死记硬

背,应付了事。当然,教材肯定不同于专著或者科研论文,不可能面面俱到,把所有知识点都整合到一本书中。但如果结合科研实践开设一门实施整合教学模式的课程,这样既能巩固所学知识,将其形成网络化格局;同时又能将理论应用于实践,真正做到活学活用。比如“细菌生长曲线的测定”实验,实验本身比较枯燥,学生操作时也相对简单。如将细菌生长曲线的测定放到一个探究性实验中,把影响细菌生长曲线的遗传因素(如某些基因的过表达或缺失会影响细菌的增殖速率)以及生长曲线如何反映细菌生理状态等整合起来。学生会觉得简单的实验中蕴含着大量的理论知识,同时对微生物学研究也十分重要,能够理论联系实践,这样就会获得较为理想的教学效果。本文以分枝杆菌分泌系统为例进行教学探索,正是基于整合生物学的思路,将生物

学各分支学科有机结合,理论与实践有机结合。

## 2 以分枝杆菌分泌系统为例进行整合教学的基本思路

### 2.1 课程教学的基本思路与框架

我们长期从事分枝杆菌分泌系统的研究工作,在进行其生理、生化功能鉴定及药物靶点开发等基础研究工作之余,也在积极思考将分泌系统(对于细菌,尤其是致病菌的生存不可或缺)运用于教学模式的改革。现以我们发表的多篇论著及综述为基础<sup>[8-14]</sup>,以分枝杆菌分泌系统为例进行“微生物学”整合教学的基本思路整理如图1所示。

鉴于目前分枝杆菌已知分泌系统各组分的组成及功能鉴定已经比较成熟,且鉴定新分泌系统的难度太大,不太适合运用于教学过程。我们以分泌系统新的底物(即分泌蛋白)的鉴定为突破口,对

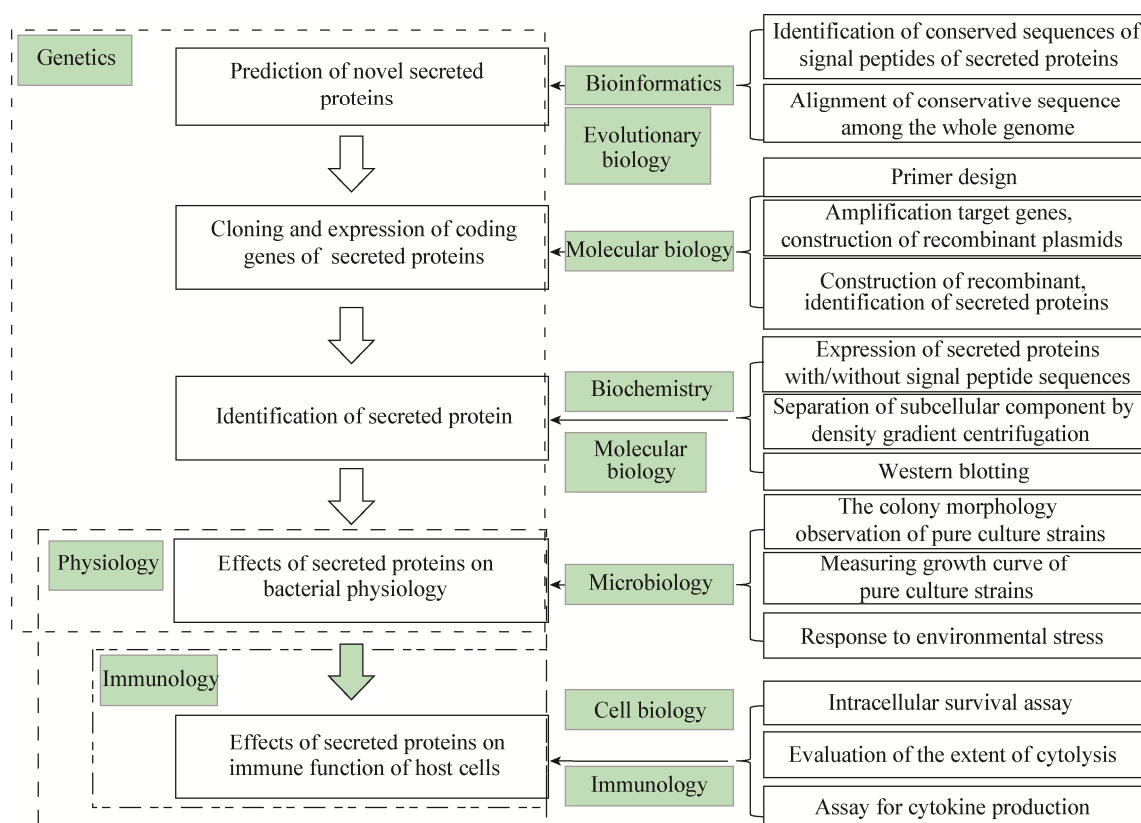


图1 新型分枝杆菌分泌蛋白的预测与功能鉴定教学框架流程图

Figure 1 Workflow of prediction and function identification of new mycobacterial secreted proteins

《微生物学》课程教学进行改革,构建微生物遗传、生理和感染免疫的整合教学模式。图1为本课程教学改革的基本框架。(1) 学生通过文献检索和生物信息学的方法找出已有分泌蛋白的保守序列;利用序列比对在分枝杆菌(如结核分枝杆菌)全基因组范围内寻找含有该保守序列的基因。(2) 以该基因为模板,利用 Primer 5.0 软件设计引物,为方便后续鉴定该蛋白是否依赖信号肽分泌到胞外,可以设计一对完整基因引物和一对截掉信号肽序列的引物;利用分子生物学方法对目的基因进行扩增并构建重组质粒;将重组质粒电转化入分枝杆菌模式生物——耻垢分枝杆菌中,利用菌液 PCR 法筛选阳性克隆,借助免疫印迹法鉴定重组蛋白是否表达。(3) 利用密度梯度离心法将重组菌的各亚细胞结构如细胞质、细胞壁和胞外上清液分离,再用免疫印迹法检测有/无信号肽重组蛋白的亚细胞定位情况,以考察该蛋白能否分泌。(4) 利用微生物学手段检测分泌蛋白过表达后对重组菌菌落形态、生长状况以及对外界环境压力的应答。(5) 利用细胞生物学和免疫学方法检测分泌蛋白能否影响宿主细胞的活力、重组菌在宿主细胞内的存活能力以及能否影响宿主细胞对细菌的免疫应答情况(主要以细胞因子的分泌来判断)。在该教学模式下,微生物遗传学、生理学以及感染免疫学被有机地整合在一起,学生能学到生物信息学、分子生物学、生物化学、微生物学、细胞生物学及免疫学等学科的知识 and 技能。

## 2.2 课程教学内容的设计与组织

针对实验课与理论课融合的教学模式,需要学生具备一定的背景知识及对生物学各分支学科有高屋建瓴式的认识,比较适合作为本科生专门的科研训练课程,或者是研究生的学位课程。以模块化的教学方式替代以往的单项实验,这也符合目前微生物学实验的教学改革趋势<sup>[15]</sup>。具体的课程教学内容的设计与组织参见表1。对于条件较好的学校,

可以完成整个实验流程。考虑到有些学校实验平台条件不够,没有配置诸如超高速冷冻离心机,或者经费不足无法进行 ELISA 或 qPCR 等实验,也可以舍弃一些实验项目(带\*的)。但总体而言,舍弃这些实验项目,对于完成既定的教学目标影响不大。一旦学校的实验条件成熟,可以将这些实验项目重新纳入教学内容。总之,改革后的微生物学实验教学具有很强的科研性质,学生不仅要参与实验方案的设计、实验前期的准备,而且更需要用科研的思维来完成实验任务。经过全程参与本课程的教学,学生得到了很好的科研训练,为今后的大学生创新创业训练、毕业论文乃至继续攻读研究生学位等都打下了坚实的基础<sup>[16-17]</sup>。

## 3 整合生物学教学模式的优势

### 3.1 培养学生的主动学习能力

多年来,统治国内高校课堂的一直是以教师为中心的的传统教学模式<sup>[18]</sup>。在这种模式下,不论是理论课还是实验课,教师始终占据主导地位,通过口授、板书或者演示把知识和技能传递给学生。而作为学习过程主体的学生只能被动地接受知识或者按照教师设计的实验步骤按部就班地操作。这种传统的“灌输式”教学模式固然有利于系统学科知识的传授,但其缺点是极大地限制了学生的主观能动性,不利于创新能力的培养,这也是我国高等教育饱受诟病的地方。系统掌握学科知识并具有创新精神的人才才是创新型社会的急需人才。因此,创建新型的既能发挥教师主导作用又能充分体现学生主体地位的教学模式显得尤为重要。

本文介绍的整合教学模式,以学生为学习的主体,学生在教师的引导下自主获取知识,在学习过程中学生的主动性和创造性得到了极大的锻炼。该教学模式通过整合各学科教学素材与手段,采用任务驱动型教学法,引导学生进行由浅入深的学习,达到“理论指导实践,实践检验理论”的教学理念。比如在“分泌蛋白编码基因的克隆表达”这一模块,教师先将引物设计、PCR、酶切、连接、转化及

Western blot 等分子生物学的基本操作技能教给学生。让学生根据本模块的任务,自行设计出详细的实验流程,经组内讨论确定,并交付教师审阅,共同确定最终方案。在能达成最终教学目标的前提下,根据学生对所学知识的理解程度,允许组与组之间实验方案的个性化,不必所有步骤和方案都一样。比如引物设计时添加的核酸内切酶及保护碱基的种类、表达载体的选择及基因亚克隆时是否选择 TA 克隆等都允许差异化。在学生选择某种方案后,及时引导学生分析其合理性及可操作性。同时,在

教学过程中通过查阅文献或者教师的引导,学生可以及时了解微生物学领域最前沿的研究成果,从而激发其探索的兴趣和热情,进一步加强学生的主动学习能力<sup>[19]</sup>。

### 3.2 培养学生的团队合作能力

当前国际教育界一致认为 21 世纪所需人才必须具备的最重要的素质除了创新精神外,另一个就是合作精神<sup>[18]</sup>。当然,这也是人们的共识。现如今,无论是从事基础研究还是技术攻关,许多重大课题仅靠个人单打独斗是无法完成任务的,因此必须依

表 1 课程内容的设置

Table 1 The setting of course content

实验模块 Experimental modules	实验项目 Experimental items	课时数 Class hours	内容提要 Summary
新型分泌蛋白的预测 Prediction of novel secreted proteins	已有分泌蛋白信号肽保守序列的挖掘	1	掌握目标文献的检索方法,掌握从 GenBank 或 NCBI 数据库中下载序列的方法
	保守序列在全基因组范围的比对	1	掌握从 NCBI 数据库中下载基因组的方法,利用 BlastP 及软件 ClustalW 进行序列比对
分泌蛋白编码基因的克隆表达 Cloning and expression of genes of secreted proteins	引物设计	1	练习使用 Primer 5 软件设计扩增引物,掌握核酸内切酶位点及保护碱基的添加方法
	目的基因扩增、重组质粒构建	4	掌握 PCR、琼脂糖凝胶电泳、质粒提取、核酸纯化等实验技能
	重组菌构建、分泌蛋白表达鉴定	4	掌握化学转化、电转化、阳性克隆子筛选、蛋白质诱导表达等实验技能
分泌蛋白分泌情况的鉴定 Identification of secreted protein	表达含/不含信号肽序列的分泌蛋白	2	理解分泌系统转运底物的机制,掌握 SDS-PAGE、免疫印迹等方法
	密度梯度离心分离亚细胞结构*	2	掌握超高速冷冻离心机的使用
	免疫印迹	3	掌握通过免疫印迹法鉴别分泌蛋白,掌握实验对照的设置等技巧
分泌蛋白对细菌生理的影响 Effects of secreted proteins on bacterial physiology	菌落形态	2	掌握培养基的配制、分装和高压蒸气灭菌方法及无菌操作技术,观察细菌的菌落形态
	生长曲线	2	掌握液体培养基的接种技术及菌种保藏技术,掌握分光光度计的使用
	对环境压力的应答*	4	掌握滤纸片法或牛津杯法测定细菌的抗菌谱,掌握微量稀释法测量细菌 MIC 的方法
分泌蛋白对宿主细胞免疫功能的影响 Effects of secreted proteins on immune function of host cells	细菌胞内存活能力	3	了解细胞室的构造,掌握细胞室的使用规则
	宿主细胞的存活能力	3	掌握巨噬细胞的培养及细菌侵染细胞的方法
	宿主细胞细胞因子的分泌情况*	4	掌握细胞总 RNA、总蛋白质的提取方法,掌握 qPCR 及 ELISA 等方法

注: \*: 学校条件不够时,可以舍弃的实验项目。

Note: \*: Those experiment items can be abandoned if the necessary conditions are not fulfilled.

靠团队的有效合作才能完成<sup>[20]</sup>。在该整合教学模式的五大模块中, 都有基础的验证性实验, 也有较为复杂的设计性实验。比如在“分泌蛋白对细菌生理的影响”模块, 每个学生都要掌握无菌操作、平板划线保种和细菌生长曲线的测定等微生物学基本操作技能。然而如何高效合理地完成该模块的教学内容, 就需要学生以小组为单位, 运用所学知识设计合理可行的实验方案, 分工合作, 分阶段进行实验操作。在教学过程中, 任何一个环节脱节, 势必会影响整个小组的教学进程。这充分锻炼了学生的团队合作精神, 学习利用团队之力解决实际问题<sup>[20]</sup>。

### 3.3 提高学生的综合素养

建设创新型国家, 实现“中国梦”, 关键在于人才的培养, 而综合素质的提高是衡量人才培养成功的一个关键指标<sup>[18]</sup>。《关于进一步加强和改进大学生思想政治教育的意见》中提出“学校教育要坚持育人为本、育德为先……要培养德智体美全面发展的社会主义合格建设者和可靠接班人”。在整合教学模式中, 我们通过开展问题式教学法(Problem based learning, PBL), 教师设计一系列关键问题, 引导学生主动思考并寻找解题的方法。此种教学模式还包含了案例式教学法(Cased based learning, CBL), 集合网络在线学习和传统课堂学习的优势。比如在“新型分泌蛋白的预测”这一模块, 如何高效、准确地利用生物信息学方法预测出新的分泌蛋白是整个教学的关键。首先学生需要阅读大量相关文献资料, 并从 GenBank 等网站下载大量序列, 搜索并鉴定出已知分泌蛋白信号肽的保守序列; 然后再运用生物信息学的技能(如 BLAST 等)从全基因组水平寻找目标菌中与保守序列同源性较高的蛋白质。这些都很好地锻炼了学生的专业素养和科学文化素养。这种教学模式还可以挖掘结核分枝杆菌以外的病原菌如军团菌、致病性大肠杆菌、铜绿假单胞菌等的新型分泌蛋白, 可以保证教学资源的新鲜度。此外, 以小组形式开展的小课题研究将教学过程与科研过程高度整合。学生的学习过程既是科

研过程, 可以激发其对科学研究的强烈兴趣; 同时, 教师也可能从中获得科研灵感, 真正实现“教学相长”<sup>[3]</sup>。

## 4 展望

总之, 多种技术、多门学科、多种教学资源的整合目的不在于标新立异, 而是为学生营造一种多元化、开放式的学习环境, 改变以往学生被动学习的教学模式。该教学模式充分发挥学生的参与性、积极性和主体性, 既有对旧知识的灵活运用, 也有对新知识的全面探索; 既能培养学生发现、分析和解决问题的能力, 养成独立思考的学习习惯, 又能培养学生的团队协作能力, 学会与他人合作和交流。在此过程中, 更有情感、态度与价值观等的体验与训练, 能提高学生的综合素质, 这也完全符合国家提出的培养全面发展人才的教育路线<sup>[20]</sup>。

## REFERENCES

- [1] Witzany G. The biocommunication method: on the road to an integrative biology[J]. *Communicative & Integrative Biology*, 2016, 9(2): e1164374
- [2] Liu RR. An overview of “Omics” in modern biology[J]. *Chinese Agricultural Science Bulletin*, 2009, 25(18): 61-65 (in Chinese)  
刘瑞瑞. 现代生物学研究中的“组学”[J]. *中国农学通报*, 2009, 25(18): 61-65
- [3] Fan XY, He Y, Xie JP. Undergraduate teaching in life science exemplified by mycobacteriophages[J]. *Hereditas (Beijing)*, 2014, 36(8): 842-846 (in Chinese)  
樊祥宇, 何颖, 谢建平. 以分枝杆菌噬菌体为例探索生命科学研究型教学[J]. *遗传*, 2014, 36(8): 842-846
- [4] Chen XD, Tang XF, Zheng CY. Investigation and analysis on the construction of teaching materials of Microbiology in China and foreign countries[J]. *Microbiology China*, 2008, 35(12): 1980-1986 (in Chinese)  
陈向东, 唐晓峰, 郑从义. 中外微生物学教材建设状况调查与分析比较[J]. *微生物学通报*, 2008, 35(12): 1980-1986
- [5] Zhou DQ. *Essential Microbiology*[M]. 3rd ed. Beijing: Higher Education Press, 2011: 1-363 (in Chinese)  
周德庆. *微生物学教程*[M]. 3 版. 北京: 高等教育出版社, 2011: 1-363
- [6] Shen P, Chen XD. *Microbiology*[M]. 8th ed. Beijing: Higher Education Press, 2016: 1-464 (in Chinese)  
沈萍, 陈向东. *微生物学*[M]. 8 版. 北京: 高等教育出版社, 2016: 1-464

- [7] Willey J, Sherwood L, Woolverton C. Prescott, Harley & Klein's Microbiology[M]. 7th ed. New York: McGraw-Hill Press, 2008: 1-23
- [8] Li W, Wang HH, Xie JP. Mycobacterium secretion systems[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2010, 26(8): 697-704 (in Chinese)  
李武, 王洪海, 谢建平. 分枝杆菌分泌系统[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2010, 26(8): 697-704
- [9] Li W, Xie JP. Role of mycobacteria effectors in phagosome maturation blockage and new drug targets discovery[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2011, 112(10): 2688-2693
- [10] Li W, Zhao QJ, Deng WY, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Rv3402c enhances mycobacterial survival within macrophages and modulates the host pro-inflammatory cytokines production via NF-Kappa B/ERK/p38 signaling[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94418
- [11] Li W, Fan XY, Long QX, et al. *Mycobacterium tuberculosis* effectors involved in host-pathogen interaction revealed by a multiple scales integrative pipeline[J]. Infection, Genetics and Evolution, 2015, 32: 1-11
- [12] Liu MQ, Li W, Xiang XH, et al. *Mycobacterium tuberculosis* effectors interfering host apoptosis signaling[J]. Apoptosis, 2015, 20(7): 883-891
- [13] Li W, Liu MQ, Xie JP. Rv3369 induces cytokine interleukin-1 $\beta$  production and enhances *Mycobacterium smegmatis* intracellular survival[J]. Journal of Interferon & Cytokine Research, 2016, 36(2): 140-147
- [14] Chen T, Zhao QJ, Li W, et al. *Mycobacterium tuberculosis* PE\_PGRS17 promotes the death of host cell and cytokines secretion via Erk kinase accompanying with enhanced survival of recombinant *Mycobacterium smegmatis*[J]. Journal of Interferon & Cytokine Research, 2013, 33(8): 452-458
- [15] Qiao WC, Yu L, Ye JD. Teaching reforms of comprehensive experiment in environmental microbiology[J]. Microbiology China, 2017, 44(6): 1500-1506 (in Chinese)  
乔维川, 虞磊, 叶菊娣. 环境微生物学综合性实验教学改革[J]. 微生物学通报, 2017, 44(6): 1500-1506
- [16] Lü LZ, Lin H, Chen XZ, et al. Reform and practice of environmental engineering microbiology experiment teaching[J]. Microbiology China, 2014, 41(10): 2149-2153 (in Chinese)  
吕绿洲, 林海, 陈秀枝, 等. 环境工程微生物学实验教学改革与实践[J]. 微生物学通报, 2014, 41(10): 2149-2153
- [17] Hao CB. The expoloration of microbiology of environmental engineering experimental teaching methods[J]. China Science and Technology Information, 2009(21): 216,229 (in Chinese)  
郝春博. 《环境工程微生物学》实验教学方法探索[J]. 中国科技信息, 2009(21): 216,229
- [18] He KK. The new development of educational technology theory from Blending learning[J]. Journal of National Academy of Education Administration, 2005(9): 37-48,79 (in Chinese)  
何克抗. 从 Blending Learning 看教育技术理论的新发展[J]. 国家教育行政学院学报, 2005(9): 37-48,79
- [19] Zhang XY, Zhao W, Wu JH, et al. Development and practice of blended learning in Medical Microbiology and Parasitology teaching[J]. Microbiology China, 2011, 38(11): 1721-1725 (in Chinese)  
张湘燕, 赵蔚, 吴健桦, 等. 融合式教学在病原生物学教学中的发展与实践[J]. 微生物学通报, 2011, 38(11): 1721-1725
- [20] Wang ML, Wang S, Cao YM, et al. Exploration and practice of PBL teaching model in curricular integration reforms of pathogenic biology, immunology, and loimology[J]. Journal of Microbiology, 2012, 32(4): 106-109 (in Chinese)  
王美莲, 王斯, 曹雅明, 等. PBL 教学模式在病原生物学、免疫学及感染病学课程整合改革中的探索与实践[J]. 微生物学杂志, 2012, 32(4): 106-109