

教学研究

哺乳动物细胞的胞吞作用实验教学和探讨

李奇志*

(华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430074)

摘要 胞吞作用在物质的跨膜运输中具有重要的作用,但在传统的实验教学中缺少相关的内容。为优化细胞生物学实验教学内容,使学生及时掌握先进的科研技术,实现研究型与创新型人才培养的目标,作者设计了一套简便的、适合教学的动物细胞培养和细胞胞吞作用的实验方案。无菌环境下体外培养专职吞噬细胞(小鼠腹腔巨噬细胞)和非专职吞噬细胞(HeLa细胞),然后用荧光标记的高分子量葡聚糖(dextran)分子作为示踪物,观察细胞体外的胞饮作用;巨噬细胞体内和体外的吞噬功能的实验以鸡红细胞作为示踪物。该实验完整直观地展示了细胞的胞饮作用和吞噬作用。实验内容的开展使学生综合分析解决问题的能力得到锻炼与提高,为培养高素质的综合型技能人才奠定了坚实的基础。

关键词 胞吞作用;胞饮作用;吞噬作用;动物细胞培养;实验教学

Design and Exploration for Experimental Teaching on Endocytosis of Mammalian Cells

Li Qizhi*

(College of Life Sciences, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract Endocytosis plays a very important role in transport across membrane. However, traditional experiment teaching lacks the relevant content. To optimize the course system and content of cell biology experimental curriculum, equip students with advanced technologies and achieve the aim of cultivating creative talents, a practical simplified method for experimental teaching of animal cell culture and endocytosis was designed. Professional phagocytes (murine peritoneal macrophages) and non-professional phagocytes (HeLa cell) were cultured *in vitro*. Pinocytosis was labelled with fluorescent marker dextran and was observed. Macrophage phagocytosis *in vivo* and *in vitro* was detected by means of chicken erythrocytes phagocytosis assay. Pinocytosis and phagocytosis could be displayed more integratedly and directly by this experimental teaching. The experimental contents enhanced students' capability to analyze and solve problems in a comprehensive way, which laid a solid foundation for training high-quality skill talents.

Keywords endocytosis; pinocytosis; phagocytosis; animal cell culture; experimental teaching

随着细胞生物学的飞速发展,生物学家们发现,为了适当地应答以及影响外界的环境,生物体的各

种复杂的生理过程都不可避免地与胞吞和膜运输相关。2013年的诺贝尔生理学及医学奖得主James E.

收稿日期: 2014-10-07 接受日期: 2015-02-27

2012年湖北省教学研究项目(批准号: 2012053)资助的课题

通讯作者: Tel: 027-87792304-807, E-mail: liqizhi@hust.edu.cn

Received: October 7, 2014 Accepted: February 27, 2015

This work was supported by the Teaching Research Foundation of Hubei Province in 2012 (Grant No.2012053)

*Corresponding author. Tel: +86-27-87792304-807, E-mail: liqizhi@hust.edu.cn

网络出版时间: 2015-05-05 17:51

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150505.1751.002.html>

Rothman、Randy W. Schekman 和 Thomas C. Südhof 研究的就是细胞内运输体系的精细结构和控制机制, 他们的研究成果阐述了细胞运输系统的重要性。胞吞作用又称内吞作用或入胞作用, 它是质膜内陷, 包裹细胞外物质形成胞吞泡, 然后脱离细胞膜将胞外物质裹进并输入细胞内的过程。根据胞吞物质大小可分为吞噬作用和胞饮作用两种类型。细胞对固体颗粒的摄入过程称为吞噬作用, 对液体及溶解在液体中的溶质的摄入过程称为胞饮作用^[1]。

但是, 胞吞并不是简单地调节细胞与外界环境的作用, 在细胞生理过程, 比如有丝分裂、抗原呈递、信号级联以及细胞的迁移等过程中, 胞吞都起到了很重要的作用。然而, 目前国内的细胞生物学实验中胞吞作用的内容都仅限于以鸡血细胞为示踪物的细胞吞噬作用的观察, 这已远远落后于理论课的内容。为了让更多的本科生了解该领域的基本研究方法, 我们设计了哺乳动物细胞胞吞作用的研究型综合性实验项目。该实验项目包括小鼠腹腔巨噬细胞的原代培养和HeLa细胞系的传代培养, 并且以这两种细胞为材料进行胞饮作用和吞噬作用的观察。该实验项目最大的特色是在国内细胞生物学实验中首次开展胞饮作用的观察, 并且用荧光标记的10 kDa的高分子量葡聚糖(dextran)分子作为示踪物观察细胞的胞饮作用, 同时采用了专职及非专职吞噬细胞进行观察比较。本实验的学习有助于培养学生的综合科研能力, 为细胞生物学研究型人才的培养提供新的科研训练内容; 同时, 也使学生认识到团队合作的重要性。通过这些前沿技术的开展, 使学生深刻体会到细胞生物学知识的先进性与实用性。

1 实验原理

实验课上教师讲解实验原理和实验设计, 并要求学生课前预习实验内容时掌握如下内容。

1.1 吞噬作用的定义及作用

吞噬作用是细胞对固体颗粒的摄入。吞噬的概念最早提出于1863年^[2], 是胞吞机制的一种。在漫长的生物演化史上, 作为最古老的细胞现象之一, 吞噬最初的角色是单细胞生物用以获取营养的手段, 这一功能在演化史上不断延续。吞噬物的直径一般大于0.5 μm , 需要较大规模的肌动蛋白重构机制参与, 因此吞噬现象与其他胞吞机制交叉, 如受体、内体

形成、溶酶体融合等^[3]。但由于其独特的属性与功能, 吞噬现象具有专属的一些机制和相关术语, 如内吞之后形成吞噬小体, 并与溶酶体结合形成吞噬溶酶体从而杀灭及降解内吞物^[4]等。

1.2 胞饮作用的定义及作用

胞饮作用主要指细胞内吞液相物质, 也称为液相入胞, 是细胞非特异性地摄取细胞外液体及可溶性溶质的一种方式, 它以小的膜囊泡作为转运工具(直径 $<150\text{ nm}$)。液相入胞出现于几乎所有的细胞中^[5-6]。巨胞饮(macropinocytosis)是液相入胞的一种类型, 最先在巨噬细胞中发现, 根据其形态学特征, 将巨胞饮定义为: 能内陷大量液相物质和质膜的胞吞过程^[7-8]。近年来, 关于巨胞饮的机制及其在细胞生理活动中功能的研究日益受到重视。非侵入性的光学成像探针在帮助细胞生物学家理解生物体系的结构与功能等问题上起到了非常重要的作用, 而且具有对体系无干扰或干扰很小的优点。在胞饮(或液相入胞)的研究中, 最常见的方法就是通过观察胞外介质中的一些特异性示踪分子(如酶或一些荧光标记的化合物等)在细胞内运输或堆积的情况, 研究细胞的胞吞及其调控过程。选择合适的液相溶质分子对其所能示踪的内吞途径具有重要影响。荧光标记的高分子量葡聚糖(dextran)分子, 特别是10 kDa的dextran, 被大量用做巨胞饮的示踪物^[9-12]。本实验项目也以10 kDa的dextran作为胞饮作用的示踪物。

1.3 胞吞细胞

大多数胞吞机制是机体大部分细胞共同具备的功能。在复杂的生物体内, 根据胞吞活跃程度以及胞吞机制上的差异, 执行胞吞功能的细胞被分类为专职胞吞细胞和非专职胞吞细胞。专职胞吞细胞一般属于免疫系统, 包括中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞及树突状细胞等。这些细胞表达丰富的识别各种颗粒抗原的表面受体, 从特异性低的清道夫受体到相对特异性的模式识别受体, 如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)等。专职胞吞细胞除了具有胞吞作用的直接杀菌作用以外, 还能够分泌许多相关细胞因子及细胞毒性物质等, 进而发挥包括清除衰老的细胞、摄取和降解微生物、抗原呈递及免疫监视等功能^[4]。本实验教学中选用小鼠腹腔巨噬细胞作为专职胞吞细胞。

非专职胞吞细胞包括上皮细胞和成纤维细胞等, 其胞吞过程与专职胞吞细胞基本一致, 但活跃状态

较低, 通常在胞吞效率、速度等方面远不及专职胞吞细胞, 或者仅在特定的时机和功能状态中才表现出胞吞活性。HeLa细胞能表达许多不同病毒的受体, 被广泛用于描述细胞胞吞、病毒内吞的情况^[3]。因此, 本实验教学中选用HeLa细胞作为非专职胞吞细胞。

2 实验方法

2.1 小鼠腹腔巨噬细胞的体外培养

所有动物实验操作均符合华中科技大学实验动物伦理委员会有关条例规定。实验前3 d, 向小鼠腹腔内注入无菌肉汤1 mL, 以刺激产生大量的巨噬细胞。在无菌超净台中, 断颈处死小鼠。提鼠尾将其完全浸入70%乙醇中3~5 s。用70%乙醇擦洗腹膜壁, 注射器吸取10 mL Eagle液注入腹腔中, 同时用手指从两侧压揉腹膜壁, 使液体在腹腔内流动。用针头轻挑起腹壁并微倾向一侧, 使腹腔中液体集中于针头下吸取入针管内。小心拔出针头, 把液体注入离心管。1 000 r/min离心10 min后, 去上清, 加10 mL Eagle培养基, 计数细胞。每只鼠可产生(2~3)×10⁷细胞, 其中90%为巨噬细胞。以3×10⁵个贴附细胞/cm²的密度接种在3 cm的细胞培养皿中。

2.2 HeLa细胞的培养

当HeLa细胞密度达到80%~90%时, 于无菌超净台上进行传代。先将培养基完全吸走, 用胰蛋白酶消化约3 min, 显微镜观察细胞之间的间隙明显时, 吸出胰酶, 用培养基终止消化, 并将细胞吹散, 最后按照1:2的比例传代细胞。

2.3 巨噬细胞和HeLa细胞的dextran胞饮实验

用超纯水将滤纸润湿, 放入50 cm培养皿中, 然

后将大小合适的封口膜放在滤纸上, 滴加100 μL dextran于封口膜上。把细胞密度为70%~80%的细胞片在缓冲液中清洗之后立刻倒扣于dextran上, 盖好盖子, 将培养皿放在细胞培养箱中孵育。10 kDa dextran作为巨噬细胞和HeLa细胞实验用的吞饮示踪物, 其终浓度分别为150 μg/mL和1 mg/mL, 孵育时间分别为10 min和40 min。孵育完成后, 在封口膜上滴加100 μL 3%多聚甲醛。在干净载玻片上滴加适量50%甘油封片, 用倒置荧光显微镜观察。

2.4 巨噬细胞体外吞噬鸡红细胞实验

当细胞的密度长到70%~80%时, 在培养皿中加入鸡红细胞0.1 mL, 培养箱中孵育2 h, 取出细胞片, 用等渗液洗去浮在上面的红细胞, 晾干、Wright染色, 油镜下体外吞噬观察。

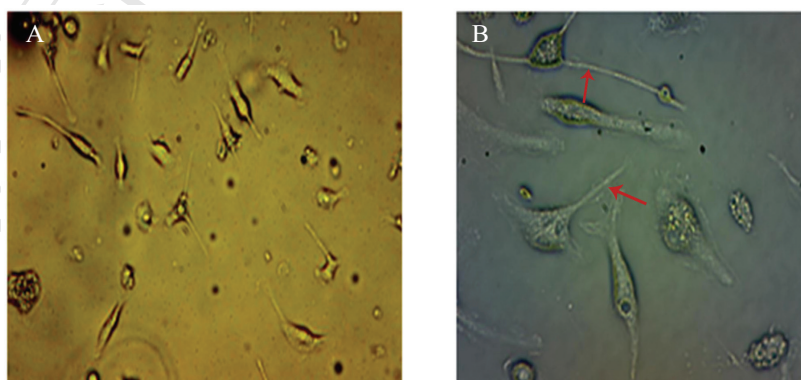
2.5 小鼠腹腔巨噬细胞的体内吞噬实验

实验前3 d, 于小白鼠腹腔内注射6%可溶性淀粉肉汤1 mL。实验当天, 于每只小白鼠腹腔内注射1%鸡红细胞悬液1 mL, 并轻揉腹部。注射后30 min, 用注射器吸取腹腔液少许, 置于洁净载玻片上, 推成涂片、晾干。用Wright染色, 油镜下观察吞噬现象。

3 实验结果与讨论

3.1 体外培养的巨噬细胞和HeLa细胞

在细胞培养房、超净工作台和5% CO₂、37 °C培养箱等严格的工作条件下, 巨噬细胞和HeLa细胞生长状态良好。巨噬细胞在0.5 h内贴壁, 随后细胞逐渐增大。倒置显微镜下观察发现, 细胞形状呈椭圆形、梭形、不规则形, 形成伪足或突起等, 直至形成单层细胞(图1A和图1B)。HeLa细胞隔2 d需要传

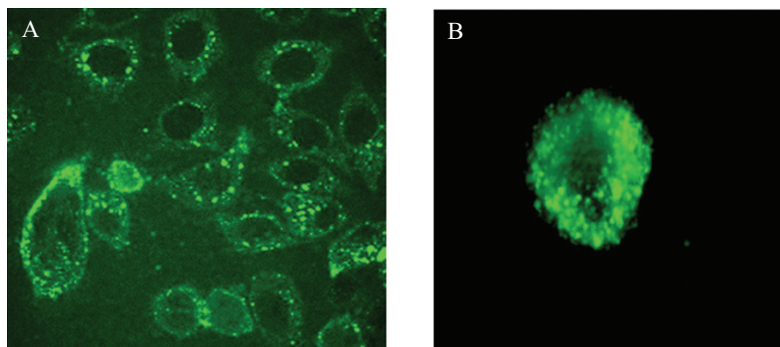


A: 小鼠腹腔巨噬细胞(200×); B: 箭头所指的为巨噬细胞伸长的伪足(400×)。

A: the mouse peritoneal macrophages (200×); B: the arrows marked the longer processus pseudopodia (400×).

图1 体外培养的小鼠腹腔巨噬细胞

Fig.1 The mouse peritoneal macrophages cultured *in vitro*

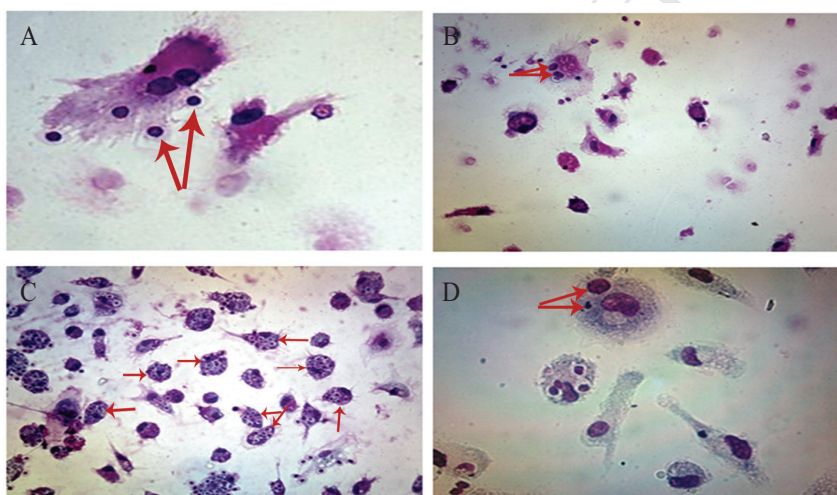


A: 荧光显微镜下HeLa细胞的细胞质中有多个绿色荧光的囊泡,即为细胞吞饮的dextran颗粒(400×); B: 荧光显微镜下巨噬细胞吞饮的dextran颗粒,细胞质中绿色荧光的囊泡的数目和大小明显大于HeLa细胞(400×)。

A: under the fluorescent microscope, the green fluorescence labelled dextran pinocytotic vesicles had been found in cytoplasm of HeLa (400×); B: under fluorescence microscope, number and size of fluorescent dextran pinocytes in peritoneal macrophages were significantly higher than those in HeLa (400×).

图2 细胞吞饮的荧光检测

Fig.2 The fluorescent detection of pinocytosis



A: 箭头所指的为巨噬细胞伸长的伪足包裹了2个鸡红细胞(1 000×); B: 箭头所指的为巨噬细胞的胞质中有吞噬的鸡红细胞(400×); C: 箭头所指的巨噬细胞的胞质中吞噬有5个以上的鸡红细胞(400×); D: 箭头所示巨噬细胞的胞质中吞噬的鸡红细胞和碎片同时存在(1 000×)。

A: the arrows showed that two chicken erythrocytes were enveloped with longer processus pseudopodia (1 000×); B: the arrows showed that chicken erythrocytes were found in cytoplasm of the macrophage (400×); C: the arrows showed that pseudopodiums of macrophages gobbled up more than five chicken erythrocytes (400×); D: the arrows showed that chicken erythrocytes and fragment of deliquescent chicken erythrocytes were present in the cytoplasm of the macrophage (1 000×).

图3 巨噬细胞体外吞噬的鸡红细胞

Fig.3 Macrophages phagocytized chicken erythrocytes *in vitro*

代,细胞为多形性贴壁型细胞。

3.2 体外培养的巨噬细胞和HeLa细胞dextran胞饮实验

观察发现,被内吞进入巨噬细胞和Hela细胞的dextran囊泡数目及亮度有明显不同。巨噬细胞由于是专职胞吞细胞,在囊泡数目及亮度上明显高于HeLa细胞(图2A和图2B)。

3.3 巨噬细胞的体外吞噬鸡红细胞实验

光镜下可观察到,巨噬细胞在体外吞噬多个鸡红细胞,并且体积明显增大,还可观察到巨噬细胞巨

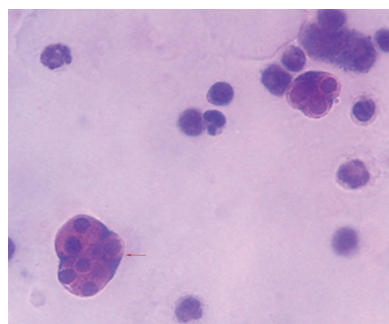


图4 小鼠腹腔巨噬细胞体内吞噬的鸡红细胞(1 000×)

Fig.4 Peritoneal macrophages phagocytized chicken erythrocytes *in vivo* (1 000×)

大的伪足包裹着鸡红细胞, 同时还能看到巨噬细胞内有红细胞碎片(图3)。体外孵育3 h后, 多个巨噬细胞的胞质中吞噬有5个以上的鸡红细胞(图3C)。

3.4 小鼠腹腔巨噬细胞的体内吞噬实验

小鼠腹腔巨噬细胞体内吞噬实验中, 可以观察到巨噬细胞吞噬多个鸡红细胞(图4)。

4 实验教学探讨

4.1 开设该实验项目的意义

实验教学是细胞生物学课程的重要组成部分, 对细胞生物学理论课的教学起着举足轻重的作用, 它不仅有助于学生对细胞学理论的学习和理解, 而且对培养学生的细胞学研究与创新能力也是至关重要的^[14-15]。细胞生物学理论课教学在大分子和颗粒物质的跨膜运输中作为重点内容详细介绍了胞吞作用。理论课讲述胞吞作用是细胞表面发生内陷, 由细胞膜把环境中的大分子和颗粒物质包围成小泡, 脱离细胞膜进细胞内的转运过程, 这是细胞膜及细胞整体对外来物质反应的结果。胞吞在发育、免疫反应、神经传递、胞内交流、信号转导和生物体的动态平衡中都起到重要作用。虽然理论课在讲述这一内容时配备了大量的彩色图片和动画, 但还是比较抽象, 学生难以理解。特别是医学细胞生物学理论课面对的是大学一年级学生, 他们还没有生理学和生物化学等知识的积淀, 因此理解更加困难。

本实验教学根据这些特点, 紧密结合理论课内容, 在细胞培养和荧光标记技术条件及细胞吞噬检测的基础上, 利用荧光标记的高分子量葡聚糖(dextran)分子作为胞吞作用的示踪物, 同时也用传统的鸡血细胞作为吞噬作用的示踪物, 向同学们完整、直观地展示了细胞的胞吞作用和吞噬作用。该实验不仅使同学们了解了细胞胞吞的检测方法, 同时也使同学们对细胞胞吞作用具有了更加感性、直观的认识。

4.2 该实验项目的科学前沿性和综合研究性

细胞生物学是当今生命科学的前沿学科之一, 其实验技术方法也随着理论知识的更新而迅猛发展, 已渗透到遗传学、分子生物学和发育生物学等生命科学各分支学科, 成为生命科学研究的重要利器。由于细胞生物学学科的特点, 开设的实验项目必须要体现科学前沿性和综合性、实际应用性和研究性^[16]。为了充分体现细胞生物学的这些发展特点,

我们将实验课的教学内容进行了优化和整合。

细胞培养作为生命学科重要的基础技术, 其关键在于无菌操作, 因此我们把需要在超净台上操作的实验整合在一起。在学时数不变的情况下, 细胞培养实验由原来只做新生乳鼠的心、肾、肺、皮肤等组织的原代培养增加了小鼠腹腔巨噬细胞的原代培养和Hela细胞的传代培养, 每班2人一组自由选择上述实验材料。实验材料的增加使学生对实验的兴趣和积极性大大提高。荧光显微镜是生命学科不可缺少的研究工具, 我们在实验教学中调整并增加了需要使用荧光显微镜的实验。把细胞器的荧光标记和胞吞作用的观察整合在一起, 学生2人一组选择实验内容进行制片与观察, 这样大大提高了学生使用荧光显微镜的机会, 同时也使他们看到了色彩斑斓的细胞世界。细胞内物质运输是细胞生物学、生理学、生物物理学等学科的研究重点。胞吞实验的设计将细胞培养、荧光显微观察和细胞内的物质运输这些重要的技术及科研热点有机串联并应用于实验教学中, 充分体现了细胞生物学的科学前沿性和综合性、实际应用性和研究性。

4.3 以学生为中心及教师指导为特点的实验教学模式

胞吞实验教学设计包含细胞培养和小鼠腹腔巨噬细胞的体内和体外吞噬等实验, 这些实验的实验前准备工作颇多, 而这些准备工作也是保证实验成功的关键。为了让学生亲身经历实验的完整过程, 细胞培养所用器皿的清洁消毒、培养基的配制以及小鼠的腹腔注射, 都是学生和教师预约时间后, 学生利用课余时间教师在教师指导下亲自动手完成的。这样既培养了学生的基本操作技能, 也增加了学生的动手机会。胞吞实验的设计同时具有连续性强和整体性强的特点, 前一部分实验结果往往会影响后续的实验。比如, 动物细胞的原代培养所得的腹腔巨噬细胞、传代培养所得的Hela细胞就是后面做胞吞作用和吞噬作用实验所需的细胞, 如果原代培养和传代培养不能成功, 后继实验将无法进行。这种实验的连续性和整体性, 对学生的要求有了进一步的提高, 每个学生只有参与整个实验过程, 才能获得最后的实验结果^[14]。然而, 学生实验操作的正确与否很大程度上取决于实验课教师的指导, 因此要求教师必须做好示教。比如, 细胞培养的无菌操作技术由教师亲自示范, 并且反复强调容易出错的内容, 同

时教室里滚动播放课件和相关视频资料。学生在实验的过程中,教师要做到放手不放眼,全程观察学生的操作过程,及时指出错误,必要时再操作示范。这些措施保证了实验课的规范性和实验的成功率。学生也能在实验中发挥各自的特长,合理分工,互相合作,培养团队协作精神。

5 教学效果及反馈

哺乳动物细胞的胞吞作用实验教学的开展深受学生的欢迎,极大地激发了学生自主学习的热情。2013级临床医学专业的王灵军评价,“细胞生物学胞吞作用实验课宛如理论课后的一场甘霖,使我理论课中模糊的知识变清晰了”。2013级临床医学专业的胡振良谈到,“我以前认为教课书上五彩斑斓的细胞和相关科研内容是那么地遥不可及,上完实验课后明白原来这些我们自己也可以参与完成”。2011级生物科学专业的王有望深有感触地评论,“胞吞作用实验为我们提供了良好的科学研究和团队协作的机会,使我们受益匪浅,收获很大。我们在实验过程中及时并充分地认识到了自己的不足,今后我们会更加努力地丰富自己的知识,挖掘潜能,提高动手能力,锻炼独立思考的习惯以及团队合作精神,学会做人、做事、做学问”。

6 结语

总之,细胞胞吞这个实验项目的开设很好地弥补了传统实验教学内容上的不足,同时锻炼学生掌握了一整套研究动物细胞胞吞作用的先进技术,并培养了团队合作精神,极大地提高了学生探索未知世界的兴趣。然而,提高实验课程的教学水平,保证课程的教学质量是一个不断提高的探索过程,尚有待于在教学实践过程中不断总结经验、实践改进,只有这样才能使细胞生物学实验教学日臻完善。

参考文献 (References)

- 刘永康. 细胞膜对大分子物质及颗粒物质的跨膜转运. 现代医药卫生(Liu Yongkang. Transmembrane transporting of macromolecules and granules. Journal of Modern Medicine & Health) 2006; 22(5): 674-5.
- Tauber AI. Metchnikoff and the phagocytosis theory. Nat Rev Mol Cell Biol 2003; 4(11): 897-901.
- Doherty GJ, McMahon HT. Mechanisms of endocytosis. Annu Rev Biochem 2009; 78: 857-902.
- Rabinovitch M. Professional and non-professional phagocytes: An introduction. Trends Cell Biol 1995; 5(3): 85-7.
- Ezekowitz RAB, Hoffmann JA, eds. Innate Immunity. Totowa: Humana press, 2002, 112.
- Riezman H, Woodman PG, van Meer G, Marsh M. Molecular Mechanisms of endocytosis. Cell 1997; 91(6): 731-8.
- Swanson JA, Watts C. Macropinocytosis. Trends Cell Biol 1995; 5(11): 424-8.
- Swanson JA. Phorbol esters stimulate macropinocytosis and solute flow through macrophages. J Cell Sci 1989; 94(Pt 1): 135-42.
- Koivusalo M, Welch C, Hayashi H, Scott CC, Kim M, Alexander T, et al. Amiloride inhibits macropinocytosis by lowering submembranous pH and preventing Rac1 and Cdc42 signaling. J Cell Biol 2010; 188(4): 547-563.
- Cao H, Chen J, Awoniyi M, Henley JR, McNiven MA. Dynamin 2 mediates fluid-phase micropinocytosis in epithelial cells. J Cell Sci 2007; 120(Pt 23): 4167-77.
- Amstutz B, Gastaldelli M, Klain S, Imelli N, Boucke K, Wandeler E, et al. Subversion of CtBP1-controlled macropinocytosis by human adenovirus serotype 3. EMBO J 2008; 27(7): 956-69.
- Malyukova I, Murray KF, Zhu C, Boedeker E, Kane a, Patterson K, et al. Macropinocytosis in Shiga toxin I uptake by human intestinal epithelial cells and transcellular transcytosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 296(1): G78-92.
- 徐冶, 李质馨, 曹慧玲, 王弘璐, 田洪艳, 刘师兵. HIP1基因沉默对Hela细胞内吞的影响. 中国老年学杂志(Xu Ye, Li Zhixin, Cao Huiling, Wang Hongjun, Tian Hongyan, Liu Shibing. HIP1 gene silencing affected endocytosis of Hela cell line. Chinese Journal of Gerontology) 2011; 11(31): 4396-7.
- 王宏英, 王伟, 陈坚刚, 李玉明, 张荣庆, 张贵友. 细胞生物学实验教学创新的探讨. 实验技术与管理(Wang Hongying, Wang Wei, Chen Jiangang, Li Yuming, Zhang Rongqing, Zhang Guiyou. Discussion on the teaching innovation in the experiment of cell biology. Experimental Technology and Management) 2008; 25(1): 126-8.
- 陈乃清, 宋平, 李晓迎, 郝广勤, 余其兴. 改革细胞生物学实验教学, 提高学生综合素质. 实验技术与管理(Chen Naiqing, Song Ping, Li Xiaoying, Hao Guangqin, Yu Qixing. Reforming medical cell biology experiment teaching, improving the students' comprehensive quality. Experimental Technology and Management) 2002; 19(4): 8-11.
- 张晶, 华子春. 细胞生物学课程体系优化的实践与思考. 中国细胞生物学报(Zhang Jing, Hua Zichun. Thought on teaching practice and reform in the course of cell biology. Chinese Journal of Cell Biology) 2011; 33(6): 716-9.