

· 综述 ·

干细胞组织工程化的研究进展

瞿思维 薛亚楠 李萍 周建大

中南大学湘雅三医院整形外科,长沙 410013

通信作者:周建大,Email:doctorzhoujianda@163.com



【摘要】 目前越来越多的研究使用干细胞作为种子细胞,干细胞三维培养和生物反应器的使用能够扩大干细胞培养规模,提高培养效率,联合应用各种细胞因子、共培养、生物材料、基因传递等手段能更好模拟体内微环境,促使组织定向分化。此外,原位组织再生技术能实现体内组织工程化,进行组织修复与再生。本文介绍了干细胞组织工程化各方面的研究进展,并深入讨论了其目前所面临问题及挑战。

【关键词】 干细胞; 组织工程学; 原位组织再生
DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20190225-00039

Advances in the research of stem cell tissue-engineering

Qu Siwei, Xue Yanan, Li Ping, Zhou Jianda

Department of Plastic Surgery, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China

Corresponding author: Zhou Jianda, Email: doctorzhoujianda@163.com

【Abstract】 Recently, more and more researches use stem cells as seed cells. Three-dimensional culture and use of bioreactors can expand the scale of stem cells culture and increase the efficiency of culture, which can better simulate the microenvironment in vivo when combining cytokines, co-culture, biomaterials, or gene delivery to promote the directional tissue differentiation. In addition, in situ tissue regeneration technique can achieve tissue engineering in vivo for tissue repair and regeneration. This review elaborates advance of research in tissue engineering of stem cell in various aspects, and potential problems and challenges of tissue engineering of stem cell are discussed in depth.

【Key words】 Stem cells; Tissue engineering; In situ tissue regeneration

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190225-00039

组织工程学是提取少量自身组织细胞作为种子细胞,通过种子细胞的增殖分化将其种植于支架材料上,经过体外培养形成工程化组织的一门新兴学科。组织工程学培养的工程化组织能够恢复组织缺损及组织的相关功能,使得组织修复的模式由“创伤修复创伤”转变为“无创或微创修复创伤”。组织工程学主要由 3 个要素组成:种子细胞、支架材料、生长因子。目前,大量的研究人员都以干细胞为种子细胞来展开一系列研究和试验。采用组织工程的方法处理干细胞,诱导干细胞增殖、定向分化,从而形成工程化组织,这一过程即为干细胞组织工程化。

干细胞组织工程化能够通过人为创造干细胞微环境处理干细胞实现,也能利用体内微环境实现原位组织再生,但无论哪种方式,干细胞的培养、诱导分化都是其组织工程化

的关键步骤。目前干细胞培养技术

主要为三维培养,同时生物反应器的应用能更加精确把控干细胞培养条件,使干细胞培养获得更加满意的效果。干细胞的诱导分化包括共培养、生长因子与生物材料的“外诱导”方法及通过基因修饰等方法的“内诱导”方法。

本文就干细胞的组织工程化展开阐述,包括干细胞来源、培养与增殖、诱导分化、基因修饰及原位干细胞的再生修复这一系列过程中的组织工程方法在干细胞的组织工程化中所起到的作用及运用方式。

1 干细胞来源

干细胞是一类能自我复制并能分化为具有特定功能的细胞,是动物机体内具有发育全能性的细胞。根据干细胞的发育阶段,可将其主要分为胚胎干细胞和成体干细胞。目前组织工程所用的成体干细胞居多,如骨髓间充质干细胞^[1]、表皮干细胞、子宫内膜干细胞^[2]、牙髓干细胞^[3]、神经干细胞^[4]、脂肪干细胞^[5]、角膜缘干细胞^[6]等,但也有用胚胎干细胞作为种子细胞的研究^[7]。而诱导多能干细胞(iPSC)与基因修饰干细胞作为新起之秀也极具潜力^[8]。

间充质干细胞广泛应用于骨或软骨组织工程^[9]、血管组织工程^[10]和皮肤组织工程^[11]等,目前具有潜力的来源是脂肪组织。脂肪来源容易且广泛,是提取间充质干细胞的优质选择^[12],所提取的间充质干细胞是进行皮肤组织工程^[13]、骨或软骨组织工程^[14]的优秀种子细胞。Wang 等^[15]比较了来自 7 个不同组织的间充质干细胞在成骨方面的作用,得出骨髓间充质干细胞与脂肪来源间充质干细胞同样优秀。

胚胎干细胞的应用因伦理问题而未有共识。但各种来源的体细胞能通过基因修饰形成 iPSC,并且它们在体外表现出与胚胎干细胞相似的特性^[16],不存在免疫排斥与伦理问题,但却存在基因修饰过程中出现分化异常形成畸胎瘤或致癌的风险^[17]。iPSC 目前通过诱导目标细胞的转录因子的表达或加入目标细胞的生长因子这 2 种方式进行目标细胞的诱导,且 iPSC 分化能力比其他成体干细胞更优。

2 干细胞培养与增殖

为了使干细胞在组织工程化过程中保持良好的增殖与分化潜能,组织工程化中干细胞培养可采用二维培养和三维培养,其中三维培养具有明显提高培养效率的特点,本文对此进行重点介绍。此外,联合应用生物反应器的动态三维培养能够更加精准把控培养条件,提高培养效率。

2.1 三维培养

在细胞的二维培养中,贴壁生长限制了干细胞增殖,并

且无法获得细胞快速增殖及分化所需一系列条件,细胞培养效率有限。所以,在细胞培养过程中建立一个立体结构,可以更好模拟一个体内生物环境来提高干细胞的生存率与培养效率。目前,主要是通过建立静态三维培养体系来实现干细胞的三维培养,主要手段包括球体培养、支架构建。

实现干细胞三维培养最简单的方法是形成多细胞聚集体,即细胞球体,这种方法能够实现细胞间、细胞与 ECM 间的相互作用,从而诱导干细胞的增殖、分化。胚胎干细胞构成的三维球体叫胚体(embryoid bodies),具备分化为 3 个胚层的能力。而对于间充质干细胞,球体培养多为短期培养,这种培养方式能够增加干细胞的分化潜能,并且增加许多抗炎因子及抗癌因子表达,提高了间充质干细胞治疗疾病的作用。长期球体培养能够有效促进干细胞分化,但是应用球体培养实现干细胞的大规模培养非常困难,因为当形成大体积球体时,球体中心往往会因为缺乏氧气、营养物质等导致细胞死亡。

另一种三维培养的方法是利用生物材料构建培养支架,这些生物材料能够模拟体内干细胞的生长微环境,提供不同的生物信号和机械信号,从而促进干细胞增殖分化为不同的细胞类型。制备支架的材料主要可分为天然生物材料、合成生物材料及其他特殊类型材料。天然生物材料包括胶原蛋白、壳聚糖、海藻酸盐等,但不同批次的生物材料存在差异,在体外培养时往往很难使干细胞具备相同培养条件,此外,这些天然生物材料有导致外源性疾病的可能,因此在一定程度上应用受限^[18]。合成聚合物材料,如聚乙二醇、聚乙醇酸、聚己内酯等,其中聚乙二醇由于无毒、低蛋白吸附等特性,成为目前使用最多的合成聚合物^[19]。其他特殊类型材料有金属氧化物、生物陶瓷、黏土和碳类。生物陶瓷,如羟基磷灰石(HA)、钙硅石和碳酸钙类具有低毒性和生物化学惰性而被应用于生物医学,特别是其耐磨性强和抗压强度高而常被应用于骨组织工程^[20];黏土类具有固定和交换离子、吸附不同分子的能力,提高聚合物复合材料力学性能,实验表明黏土类加强后的水凝胶支架有利于成骨细胞的分化与培养和植骨^[21]。以碳为基础的纳米材料,如碳纳米管、石墨烯等,具有良好的热化学稳定性、高刚度和强度等优点,在增强组织工程结构的机械强度和调节各种细胞行为方面都表现出优势。利用三维支架模拟体内的生物和机械信号,不仅可诱导胚胎干细胞分化为各种类型成体细胞;同样也能诱导间充质干细胞分化为成体细胞,例如碳纳米材料电纺丝促进人骨髓间充质干细胞分化为软骨细胞。并且三维培养可能提高干细胞移植物的适应能力,促进其分泌细胞因子参与免疫抑制^[22]。目前最新研究表明,复合材料能取长补短发挥更优的性能,越来越多应用于组织工程:石墨烯氧化物结合聚己内酯/壳聚糖/胶原蛋白电纺支架可用来增强骨组织工程的成骨特性^[23],超顺磁性氧化铁纳米颗粒结合磷酸钙可增强骨组织工程成骨分化^[24],纳米二氧化钛掺杂壳聚糖支架在骨组织工程的应用,氧化石墨烯改性的磺化聚醚酮具备优良抗菌成骨特性等^[25]。

此外,生物材料构成的支架辅助不同的细胞因子,应用三维打印和自组装等技术使支架具备不同的机械性能、提供相应生物信号和机械信号,更好地模拟体内干细胞微环境,

从而促进干细胞增殖、分化。在 2018 年,我国学者成功利用组织工程和三维打印技术为 5 例患有先天性小耳畸形的患者进行耳再造,这也是世界首个在体外成功培养人耳状软骨并成功移植的临床试验^[26]。这一突破性的进展,为组织工程临床研究打下坚实基础。三维生物打印技术(喷墨打印、挤压打印和激光打印),在组织工程、再生医学和药物开发方面具有巨大的潜力。面对更加复杂的组织重建而言,三维生物打印技术是一件利器,但目前的打印技术仍不够先进,细胞大小无法打印、软组织材料打印也很困难,多种干细胞应用多种材料的复杂生物打印也还未实现。如果想应用于临床,打印速度也有待提高^[27]。

2.2 生物反应器

在三维培养中细胞生存的因素不仅仅是提供氧气和营养,还有废物和代谢产物的清除。静态模式培养容易导致细胞废物和代谢产物积聚,培养效率低下,生物反应器的设计和使用与三维培养系统和组织工程结构相结合,能够更好突出三维培养的优点^[28]。它能精确调控细胞生长环境因素,从而提高培养效率。

目前生物反应器大体上可以分为搅拌式、旋转式、灌注式、中空纤维膜式。搅拌式生物反应器通过叶轮搅拌搅动培养液,从而使培养液中的营养物质与氧气均匀分布,有利于细胞的新陈代谢,目前多用于培养悬浮细胞,但其造成的剪切力可对细胞造成损伤。旋转式生物反应器通过水平旋转的方法实现其作用,优点是产生的剪切力较低;不足是易对细胞产生损害,并容易产生聚集现象。灌注式生物反应器是一种流动循环装置,能持续更换培养基,虽然加速营养物质和氧气的供给,并带走代谢废物,但也会使细胞分泌的生长促进因子或分化抑制因子等浓度降低,对细胞增殖产生一定影响^[29]。中空纤维膜生物反应器是通过采用多个中空纤维膜管作为载体,增大培养面积,提高营养物质传递效率。生物反应器与三维培养联合应用使干细胞快速增殖以达到临床需求,并维持其分化潜能^[30]。目前人们正在设计越来越复杂的系统,用来同时控制细胞进入支架和诱导细胞分化、成熟,并在细胞成长过程中维护和监测环境。但是生物反应器往往是一个复杂的系统,设计一个良好的生物反应器需要跨学科的合作、生物工程师的帮助。

3 干细胞的诱导分化

在组织工程中干细胞的诱导分化是一个关键过程,利用共培养和可溶性因子诱导分化已经是常用的诱导方式,同时材料领域的迅速发展,催生了新型或天然材料作为支架诱导干细胞向特定方向分化的新方法,3 种方式相辅相成,推动干细胞的诱导分化研究^[31]。

3.1 共培养诱导分化

共培养是指将多种不同类型的细胞直接或间接在同一环境中进行培养的状态,通过细胞间相互直接或间接作用,促进干细胞形成所需组织,并在其增殖过程中保持分化潜能。共培养运用于组织工程主要有 2 个目的:(1)促使组织工程中各类细胞直接或间接相互作用,模拟体内环境,促使组织形成。(2)保持干细胞在增殖过程中的潜能。在仅依靠支架和可溶性因子的情况下,通常增殖效率低下,而共培

养能有效再现原生组织内不同细胞间的关系。

共培养按照细胞是否接触可分为直接共培养和间接共培养,在直接共培养中,细胞是混合在一起直接接触的。直接共培养所需技术容易实现,而且能通过细胞标记来评估 1 种或 2 种细胞在共培养系统中的增殖分化情况,但对某种细胞分泌的某些可溶性因子在共培养系统中所产生的影响却无法评估。在间接共培养中,细胞是分开的,通过可溶性因子发生相互作用,间接共培养可对细胞生长和行为的影响进行直接评估,而无须对细胞进行标记^[32]。

共培养的细胞类型通常分为 2 类:一种是目标细胞,另一种是辅助细胞。一般来说,目标细胞是最终组成目标组织的主要细胞,并负责目标组织的功能。当多个目标细胞在一起培养时,它们可以相互作为辅助细胞来发挥作用。辅助细胞功能主要是诱导目标细胞完成一系列需要的反应及行为,例如增殖、分化、基质生产、细胞的黏附和信号分子的分泌等。辅助细胞能持续监测和响应目标细胞的需要,作为有效反馈控制系统,创造一个理想的培养环境,使目标细胞向特定方向分化。共培养系统的构建中,细胞间相互作用机制仍不十分明确,所以优化共培养条件与明确机制是目前的研究方向,并且生物支架的加入将会更有利于共培养的条件优化^[33]。

3.2 生长因子诱导分化

生长因子作为一种信号分子在组织工程干细胞的增殖分化中起着至关重要的作用。生长因子是一种被分泌的、可溶性的多肽信号分子,在生物环境中起着指导细胞各种反应的作用。由生长因子信号引起的具体细胞反应会引导一系列细胞行为,包括影响细胞的生存、促进细胞增殖和分化为特定的细胞群、控制细胞迁移等。

以往,生长因子常被直接溶在溶液中使用,但这种方式低效且不安全。目前主要采用以下 2 种方式:第 1 种是通过化学的方法使生长因子绑定到细胞基质中或支架上,第 2 种是通过物理封装的方法释放生物活性因子给特定的目标细胞群。第 2 种方式应用较广泛,它不需要有能与生长因子共价结合的位点^[34]。目前,将生长因子与三维微模型结构共同应用于干细胞培养已成为研究方向,这种方法能有效提高对干细胞多功能性的调控^[35]。在组织工程中生长因子的应用是复杂的,单一使用生长因子不能完美达到诱导形成某种组织的目的,往往需要 2 种或多种生长因子,有时还需要某些激素共同作用以达到理想状态。但应用多种生长因子的同时,需要注意生长因子间的相互作用,如协同或抑制作用等。在组织形成的自然过程中,生长因子是按照特定的顺序、时间、剂量出现的,如何使生长因子在三维支架中完美重现这一过程是目前研究的主要方向。

3.3 生物材料参与诱导分化

天然 ECM 由纳米纤维蛋白和糖胺聚糖的层次结构组成,它们能引导组织的形成和重塑,以及通过分子间的结合作用来调节细胞的迁移、增殖和分化。因此,在组织工程中构建一个生物活性支架,模拟 ECM 的特征,有利于获得特定的生物效应^[36]。支架主要是通过生物物理信号来诱导分化,生物物理信号包括支架或基质的表面形态、硬度、张力及其他力学性质,但这种生物物理信号作用有限,目前多通过

对材料的表面进行修饰或将其与自然 ECM 分子结合,从而实现生物物理信号与生物化学信号相结合,诱导干细胞分化。在支架材料诱导干细胞分化中,目前纳米材料为研究热点,纳米材料由于其仿生特性和特殊的生物力学性质,在控制干细胞功能和组织再生方面具有独特的优势。纳米材料可以通过模拟外基质和作为运载体(负载所需生物因子)来诱导分化,而且纳米颗粒还能运载蛋白、核酸或细胞,调控干细胞。电纺作为一种强大的技术,可制作微米级到纳米级甚至更小粒径的纤维,成为纳米纤维支架的研究热点^[37]。但单纯的纳米支架与细胞间相互作用较低,对纳米支架表面加以修饰,有利于细胞黏附、分化。

4 干细胞的基因修饰

干细胞的基因修饰包括基因转染和基因编辑,在组织工程中基因转染应用更多。基因转染,是指将具生物功能的核酸转移或运送到细胞内,并使核酸在细胞内表达,产生相应的生物功能^[38]。

从广义的角度来看,大多数组织工程主要是通过生物材料、生长因子和机械刺激等因素“由外向内”操纵干细胞。基因转染则直接用核酸(比如 DNA、小干扰 RNA、短发夹 RNA、微小 RNA 或反义寡核苷酸)进入细胞触发或结束基因表达,从而“由内而外”控制干细胞。

基因转染按导入的载体可分为病毒型和非病毒型。2 种途径都有自己的优点和不足,选择适宜的路径除了要考虑所需的靶细胞类型和表达阶段,还要考虑载体自身特点。使用病毒载体被认为是大多数细胞类型最有效的基因修饰方式,这种方式依赖于病毒囊膜蛋白将基因转移到目标细胞质,运输至细胞核后再表达。病毒载体可以将目的基因整合至宿主基因组中,从而使基因稳定表达,或者作为一个游离型基因载体,细胞分裂前可稳定表达,但可能随细胞分裂而消失。常用的病毒载体有逆转录病毒、慢病毒、腺病毒及腺病毒相关载体等^[38]。病毒型载体的主要不足是病毒蛋白质能引发免疫反应。而非病毒型载体转染一般不易引起免疫反应。非病毒型载体的基因修饰能表达目标基因,但不能将目标基因整合入宿主基因组。所以当组织工程化不需要该基因永久表达的情况下,非病毒型载体是较佳选择。目前非病毒型载体显著的不足就是其在体内的转染率极低,为此许多研究人员致力于提高其转染率,例如延长转基因表达周期,防止 mRNA 降解与丢失,用微环 DNA 代替常规的质粒 DNA 等方法,可使转染量增加 1 000 倍。目前组织工程中运用的非病毒型载体转染途径有以下 5 种:(1)阳性脂质体转染。脂质体运载着 DNA 通过内吞作用穿过细胞膜,随后释放 DNA 到细胞质中,其稳定性差、疗效低、清除快。(2)合成聚合物转染。如聚 L-赖氨酸和聚乙烯胺,合成的聚合物含有带阳离子的基团可与 DNA 的带阴离子的基团结合,类似于阳性脂质体转染。但聚合物还能进一步修饰,提高其转化率。(3)天然聚合物转染。如壳聚糖,其传递核酸的成功率相对较低。要提高核酸的转染率,需要在与细胞表面结合、内吞作用、内容物逃逸、核酸释放和细胞质/细胞核转位等多个过程中进行改进^[39]。(4)无机纳米粒子转染。其中氧化铁粒子作为磁性纳米粒子,可通过独特的磁力诱导转

导提高转染率。石墨烯纳米材料因其高负载效率和增加的基因,转染率高而应用于基因转导^[40]。(5)物理转染。通过电穿孔或超声等物理方法改变细胞膜的通透性,从而使 DNA 进入细胞内诱导转染^[41]。虽然目前非病毒转染的转染率并不十分理想,且具体机制尚不清楚,但相信结合先进的技术,未来会有所突破^[42]。

基因编辑是通过基因敲除、特意突变引入或定点转基因来实现的^[43]。伴随着 Crispr-Cas9 系统先进基因编辑工具的出现,基因编辑成为研究热点,目前主要被用来进行基因治疗的研究,在组织工程中也可应用于体外疾病模型的建立^[44]。

基因修饰打破既定的观念——从外到内的培养模式(提供目标细胞分化的外部条件),发展为从内而外(转录目标细胞的表达因子)的突破性模式,使干细胞更加精准地定向分化。

5 原位干细胞的再生修复

体外组织工程重塑的组织无法完全重现所需的结构和功能,使得原位组织再生这一技术应运而生。原位组织再生是指将具有组织特异性的生物材料单独或与干细胞和生物分子结合,植入受损或缺陷部位,利用体内微环境引导原位组织再生。目前最具前景的一种原位组织再生方式就是利用生物材料在受损部位控制趋化因子方向,并延长趋化因子招募血液循环中或周围干细胞的时间,从而促进组织再生。

干细胞的招募主要是通过干细胞表面与目标部分的受体或配体结合来驱动^[45]。为了提高干细胞招募效率,一般可以通过基因修饰干细胞提高特定配体/受体^[46]的表达,提高目标位置配体/受体的表达(即干细胞刺激因子),增加干细胞植入量等方法来实现。除此之外,干细胞招募还受 ECM 等其他因素影响。

在原位组织再生中,各种干细胞刺激因子对招募有直接作用,但要在受损部位增加特定的趋化因子浓度,还有赖于生物材料的运载或支持^[47]。生物材料的巨大作用体现在它们不仅能起到招募干细胞的作用,还有着诱导分化的作用。所以生物材料不仅仅是支架要起到结构支持的作用,还要提供精确的物理或化学信号进行细胞的信号交流实现干细胞的招募。例如在皮肤软组织修复中,可注射具有降解性的复合水凝胶;在骨组织修复中,添加胶原纤维、HA 等混合材料,这些均能实现干细胞的招募。同时还需与生物学家、临床医师等合作,进入临床再生医学时代。

6 结语与展望

本文就干细胞组织工程化中一系列主要的技术和方法进行简要描述,可以看出它们的功能绝非独立,而是相辅相成的。归纳总结如下:(1)干细胞来源广泛,积极探索优质的种子细胞会给组织工程带来事半功倍的效果。(2)三维培养提高了干细胞培养效率,但目前干细胞的三维培养条件仍需继续探索,如何定量干细胞培养环境是目前研究的主要方向,生物反应器结构复杂,寻求多学科合作是未来的发展方向。(3)完美复制诱导分化所需的微环境是细胞共培养与生物因子应用的主要目标。(4)基因传递不仅能将成体

细胞改造成 iPSC,还能使干细胞定向分化,如何使目的基因高效表达是该技术的主要任务。(5)从一开始的体外组织工程发展而来的体内原位组织再生修复工程,有望用最简便、微创、高效的方法解决复杂的修复问题。目前,干细胞组织工程化的研究已从动物研究慢慢向临床转化,相信工程化组织能够在组织修复领域发挥其独特的作用。在向临床转化的过程中仍有诸多问题需要解决,例如如何找到既能批量运用,又简单、易行、易控的方式进行干细胞培养;干细胞来源的伦理问题;如何尽可能减少工程化组织移植入体内引发的相关并发症等。这些问题和目标在未来会有更加适合的解决方案,从而获得各种工程化组织应用于临床,治愈患者痛苦;或者应用于模拟人类皮肤组织的发育过程、结构和功能,建立组织工程疾病模型进行研究、组织模型进行药物实验等^[48]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sharma D, Jia W, Long F, et al. Polydopamine and collagen coated micro-grated polydimethylsiloxane for human mesenchymal stem cell culture [J]. *Bioact Mater*, 2019, 4:142-150. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2019.02.002.
- [2] Babaloo H, Ebrahimi-Barough S, Derakhshan MA, et al. PCL/gelatin nanofibrous scaffolds with human endometrial stem cells/Schwann cells facilitate axon regeneration in spinal cord injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7):11060-11069. DOI: 10.1002/jcp.27936.
- [3] Moonesi Rad R, Atila D, Akgün EE, et al. Evaluation of human dental pulp stem cells behavior on a novel nanobiocomposite scaffold prepared for regenerative endodontics [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 100:928-948. DOI:10.1016/j.msec.2019.03.022.
- [4] Han HW, Hou YT, Hsu SH. Angiogenic potential of co-spheroids of neural stem cells and endothelial cells in injectable gelatin-based hydrogel [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 99:140-149. DOI: 10.1016/j.msec.2019.01.089.
- [5] Vuornos K, Ojansivu M, Koivisto JT, et al. Bioactive glass ions induce efficient osteogenic differentiation of human adipose stem cells encapsulated in gellan gum and collagen type I hydrogels [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 99:905-918. DOI: 10.1016/j.msec.2019.02.035.
- [6] Massie I, Dziasko M, Kureshi A, et al. Advanced imaging and tissue engineering of the human limbalepithelial stem cell niche [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1235:179-202. DOI: 10.1007/978-1-4939-1785-3_15.
- [7] Zhang C, Du L, Sun P, et al. Construction of tissue-engineered full-thickness cornea substitute using limbal epithelial cell-like and corneal endothelial cell-like cells derived from human embryonic stem cells [J]. *Biomaterials*, 2017, 124:180-194. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.02.003.
- [8] Ardeshyrlajimi A. Applied induced pluripotent stem cells in combination with biomaterials in bone tissue engineering [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10):3034-3042. DOI: 10.1002/jcb.25996.
- [9] Ma Q, Liao J, Cai X. Different sources of stem cells and their application in cartilage tissue engineering [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2018, 13(7):568-575. DOI: 10.2174/1574888-X13666180122151909.
- [10] Trávníčková M, Bačáková L. Application of adult mesenchymal stem cells in bone and vascular tissue engineering [J]. *Physiol*

- Res, 2018, 67 (6): 831-850. DOI: 10.33549/physiolres.933820.
- [11] Lin W, Chen M, Hu C, et al. Endowing iPSC-derived MSCs with angiogenic and keratinogenic differentiation potential: a promising cell source for skin tissue engineering[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018;8459503. DOI: 10.1155/2018/8459503.
- [12] Wang F, Maeda Y, Zachar V, et al. Regeneration of the esophageal muscle layer from oesophagus acellular matrix scaffold using adipose-derived stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(1):271-277. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.06.014.
- [13] Lotfi M, Naderi-Meshkin H, Mahdipour E, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and keratinocytes co-culture on gelatin/chitosan/ β -glycerol phosphate nanoscaffold in skin regeneration[J/OL]. *Cell Biol Int*, 2019[2019-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Adipose+tissue+derived+mesenchymal+stem+cells+and+keratinocytes+co-culture+on+Gelatin%2Fchitosan%2Fbeta+Glycerol+Phosphate+Nanoscaffold+in+skin+regeneration>. [published online ahead of print February 21, 2019]. DOI: 10.1002/cbin.11119.
- [14] Chen L, Shi Y, Zhang X, et al. CaAlg hydrogel containing bone morphogenetic protein 4-enhanced adipose-derived stem cells combined with osteochondral mosaicplasty facilitated the repair of large osteochondral defects[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2019, 27(11):3668-3678. DOI: 10.1007/s00167-019-05418-1.
- [15] Wang K, Li Z, Li J, et al. Optimization of the platelet-rich plasma concentration for mesenchymal stem cell applications[J]. *Tissue Eng Part A*, 2019, 25(5/6):333-351. DOI: 10.1089/ten.TEA.2018.0091.
- [16] Smith AS, Macadangdang J, Leung W, et al. Human iPSC-derived cardiomyocytes and tissue engineering strategies for disease modeling and drug screening[J]. *Biotechnol Adv*, 2017, 35(1):77-94. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2016.12.002.
- [17] Ardeshiryajimi A. Applied induced pluripotent stem cells in combination with biomaterials in bone tissue engineering[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10):3034-3042. DOI: 10.1002/jcb.25996.
- [18] Bakht Khosh Hagh H, Farshi Azhar F. Reinforcing materials for polymeric tissue engineering scaffolds: a review[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(5):1560-1575. DOI: 10.1002/jbm.b.34248.
- [19] Jiang L, Li Y, Xiong C, et al. Preparation and properties of bamboo fiber/nano-hydroxyapatite/poly(lactic-co-glycolic) composite scaffold for bone tissue engineering[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(5):4890-4897. DOI: 10.1021/acsami.6b15032.
- [20] Trombetta R, Inzana JA, Schwarz EM, et al. 3D Printing of calcium phosphate ceramics for bone tissue engineering and drug delivery[J]. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(1):23-44. DOI: 10.1007/s10439-016-1678-3.
- [21] Mauro N, Chiellini F, Bartoli C, et al. RGD-mimic poly-amidoamine-montmorillonite composites with tunable stiffness as scaffolds for bone tissue-engineering applications[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(7):2164-2175. DOI: 10.1002/term.2115.
- [22] Mckee C, Chaudhry GR. Advances and challenges in stem cell culture[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 159:62-77. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.051.
- [23] Aidun A, Safaei Firoozabady A, Moharrami M, et al. Graphene oxide incorporated polycaprolactone/chitosan/collagen electrospun scaffold: enhanced osteogenic properties for bone tissue engineering[J]. *Artif Organs*, 2019, 43(10):E264-281. DOI: 10.1111/aor.13474.
- [24] Xia Y, Chen H, Zhao Y, et al. Novel magnetic calcium phosphate-stem cell construct with magnetic field enhances osteogenic differentiation and bone tissue engineering[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 98:30-41. DOI: 10.1016/j.msec.2018.12.120.
- [25] Ouyang L, Deng Y, Yang L, et al. Graphene-oxide-decorated microporous polyetheretherketone with superior antibacterial capability and in vitro osteogenesis for orthopedic implant[J]. *Macromol Biosci*, 2018, 18(6):1800036. DOI: 10.1002/mabi.201800036.
- [26] Zhou G, Jiang H, Yin Z, et al. In vitro regeneration of patient-specific ear-shaped cartilage and its first clinical application for auricular reconstruction[J]. *EBioMedicine*, 2018, 28:287-302. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.01.011.
- [27] Ostrovidov S, Salehi S, Costantini M, et al. 3D Bioprinting in skeletal muscle tissue engineering[J]. *Small*, 2019, 15(24):e1805530. DOI: 10.1002/smll.201805530.
- [28] Li K, Zhang C, Qiu L, et al. Advances in application of mechanical stimuli in bioreactors for cartilage tissue engineering[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2017, 23(4):399-411. DOI: 10.1089/ten.TEB.2016.0427.
- [29] Lee PS, Eckert H, Hess R, et al. Developing a customized perfusion bioreactor prototype with controlled positional variability in oxygen partial pressure for bone and cartilage tissue engineering[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2017, 23(5):286-297. DOI: 10.1089/ten.TEC.2016.0244.
- [30] Tang Y, Xu Y, Xiao Z, et al. The combination of three-dimensional and rotary cell culture system promotes the proliferation and maintains the differentiation potential of rat BMSCs[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):192. DOI: 10.1038/s41598-017-00087-x.
- [31] Lin X, Shi Y, Cao Y, et al. Recent progress in stem cell differentiation directed by material and mechanical cues[J]. *Biomed Mater*, 2016, 11(1):014109. DOI: 10.1088/1748-6041/11/1/014109.
- [32] Kook YM, Jeong Y, Lee K, et al. Design of biomimetic cellular scaffolds for co-culture system and their application[J]. *J Tissue Eng*, 2017, 8:2041731417724640. DOI: 10.1177/2041731-417724640.
- [33] Zhang Y, Guo W, Wang M, et al. Co-culture systems-based strategies for articular cartilage tissue engineering[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3):1940-1951. DOI:10.1002/jcp.26020.
- [34] Yan H, Liu X, Zhu M, et al. Hybrid use of combined and sequential delivery of growth factors and ultrasound stimulation in porous multilayer composite scaffolds to promote both vascularization and bone formation in bone tissue engineering[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2016, 104(1):195-208. DOI: 10.1002/jbm.a.35556.
- [35] Jeon O, Lee K, Alsberg E. Spatial micropatterning of growth factors in 3D hydrogels for location-specific regulation of cellular behaviors[J]. *Small*, 2018, 14(25):e1800579. DOI: 10.1002/smll.201800579.
- [36] Rashad A, Mohamed-Ahmed S, Ojansivu M, et al. Coating 3D printed polycaprolactone scaffolds with nanocellulose promotes growth and differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(11):4307-4319. DOI: 10.1021/acs.biomac.8b01194.
- [37] Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, Akbarzadeh A. The potential of nanofibers in tissue engineering and stem cell therapy[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2016, 44(5):1195-1200. DOI: 10.3109/21691401.2015.1029627.
- [38] Yin PT, Han E, Lee KB. Engineering Stem cells for biomedical applications[J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(1):10-55. DOI:

- 10.1002/adhm.201400842.
- [39] Ahsan SM, Thomas M, Reddy KK, et al. Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 110:97-109. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.140.
- [40] Liu J, Dong J, Zhang T, et al. Graphene-based nanomaterials and their potentials in advanced drug delivery and cancer therapy [J]. J Control Release, 2018, 286:64-73. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.07.034.
- [41] Bez M, Sheyn D, Tawackoli W, et al. In situ bone tissue engineering via ultrasound-mediated gene delivery to endogenous progenitor cells in mini-pigs[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(390): eaal3128. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3128.
- [42] Wu P, Chen H, Jin R, et al. Non-viral gene delivery systems for tissue repair and regeneration[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 29. DOI: 10.1186/s12967-018-1402-1.
- [43] Gupta SK, Shukla P. Gene editing for cell engineering: trends and applications[J]. Crit Rev Biotechnol, 2017, 37(5):672-684. DOI: 10.1080/07388551.2016.1214557.
- [44] Hoes MF, Bomer N, van der Meer P. Concise review: the current state of human in vitro cardiac disease modeling: a focus on gene editing and tissue engineering[J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(1):66-74. DOI: 10.1002/sctm.18-0052.
- [45] Yin Y, Li X, He XT, et al. Leveraging stem cell homing for therapeutic regeneration[J]. J Dent Res, 2017, 96(6):601-609. DOI: 10.1177/0022034517706070.
- [46] Guilak F, Piferdehirt L, Ross AK, et al. Designer stem cells: genome engineering and the next generation of cell-based therapies [J]. J Orthop Res, 2019, 37(6):1287-1293. DOI: 10.1002/jor.24304.
- [47] Li X, He XT, Yin Y, et al. Administration of signalling molecules dictates stem cell homing for in situ regeneration[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(12):3162-3177. DOI: 10.1111/jemm.13286.
- [48] Knowlton S, Cho Y, Li XJ, et al. Utilizing stem cells for three-dimensional neural tissue engineering[J]. Biomater Sci, 2016, 4(5):768-784. DOI: 10.1039/c5bm00324e.

(收稿日期:2019-02-25)

本文引用格式

瞿思维, 薛亚楠, 李萍, 等. 干细胞组织工程化的研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(6):510-515. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190225-00039.

Qu SW, Xue YN, Li P, et al. Advances in the research of stem cell tissue-engineering[J]. Chin J Burns, 2020, 36(6):510-515. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190225-00039.

虚拟现实技术在战创伤救治训练领域应用的研究进展

彭宇¹ 吕凌云² 马兵¹

¹海军军医大学长海医院烧伤外科, 全军烧伤研究所, 上海 200433; ²海军军医大学长海医院体检中心, 上海 200433

通信作者: 马兵, Email: truesesmmu@163.com



【摘要】 战创伤救治作为部队保存和提升战斗力、降低战斗减员率的重要卫勤保障内容, 一直受到高度重视。现代化战争对战创伤救治训练的针对性、实用性、高效性都提出了更高的要求。随着我国国防和军队现代化的全面推进, 日益增长的现代化战争卫勤保障需求同相对落后的战创伤救治训练模式的矛盾越发凸显。虚拟现实技术作为一种新型的实用技术, 可以全情全景模拟战创伤救治要素, 使受训者在高仿真的四维空间内产生身临其境的战场真实感, 在战创伤救治训练领域具有独特的优势。目前以美国为代表的西方发达国家已将虚拟现实技术运用到战创伤救治训练领域, 通过实战检验, 取得了可喜的训练效果。本文对目前国内外虚拟现实技术在战创伤救治训练领域的应用进行综述, 旨在为提升我军战创伤救治训练水平提供新的思路和方法。

【关键词】 军事医学; 虚拟现实技术; 战创伤救治; 训练

基金项目: 总后卫生部军事医学重大项目(AWS16J031-2a)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190425-00215

Advances in the research of application of virtual reality technology in war trauma treatment training

Peng Yu¹, Lyu Lingyun², Ma Bing¹

¹Burn Institute of PLA, Department of Burn Surgery, the Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, Chi-

na; ²Center of Health Examination, the Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Ma Bing, Email: truesesmmu@163.com

【Abstract】 As an important medical support component for the army to preserve and enhance combat effectiveness and minimize the reduction rate of combat personnel, war trauma treatment has been highly valued. Modern war puts forward higher requirements for the pertinence, practicality, and efficiency of war trauma treatment training. With the comprehensive development of national defense and military modernization, the contradiction between the increasing demand of modern war medical service and the relatively backward training mode of war trauma treatment becomes more and more prominent. As a new practical technology, virtual reality technology can simulate the elements of war trauma treatment in a panoramic manner, enabling the trainees to have a real sense of the battlefield in the four-dimensional space of high simulation, which has unique advantage in the field of war trauma treatment training. At present, the western developed countries represented by the the United States of America have applied virtual reality technology in the field of war trauma treatment training and achieved gratifying training results through the actual combat tests. This paper reviews the application of virtual reality technology in the field of war trauma treatment training at home and abroad, in order to provide a new idea and method for improving the level of war trauma treatment training in our army.

【Key words】 Military medicine; Virtual reality technology; War wound treatment; Training

Fund program: Major Military Medical Project of the Ministry of Health of General Logistics (AWS16J031-2a)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190425-00215

战创伤救治是完成多样化军事任务卫勤保障的基础,也是降低战斗减员率和提高部队战斗力的关键^[1]。中外军队均已认识到提高部队官兵战创伤救治能力的重要性,美军提出了战术战伤救治(tactical combat casualty care, TCCC)的卫勤理念^[2],并提出了相应的救治技术与标准。TCCC的应用使美军战时死亡率显著下降。据统计,经过 TCCC 训练的美军在伊拉克和阿富汗战场应用止血带进行自救互救,挽救了 1 000 ~ 2 000 名士兵的生命^[3-4],伤员死亡率从第二次世界大战的 19.1% 和越南战争的 15.8%,降至伊拉克和阿富汗战争的 9.4%^[5]。我军编写了《战伤自救互救手册》^[6],旨在提高部队战创伤救治水平。但由于各种技术的限制,目前我军的战创伤救治训练还是以传统的理论训练为主,无法全方位、多维度地再现战场环境,战创伤救治实战要素构成不全,参训人员缺乏战场实际操作训练,训练效果不够理想,很难为战时提供有效的救护保障^[7]。近年来对我军官兵尤其是部队医务人员战创伤知识的调研结果显示,我军官兵的战创伤救治能力不容乐观^[8-9],战创伤实战救治训练经验和效果与西方发达国家军队还存在一定差距。

虚拟现实技术作为人机交互的尖端技术,借助电脑、头部或肢体追踪设备、三维影像头盔及虚拟现实软件系统,进行视觉、听觉、触觉及动作感知,使人在电脑制作的仿真四维空间中获得身临其境的感觉。虚拟现实技术具有多感知性、交互性、构想性、沉浸感等特点,目前虚拟现实技术最知名的应用领域包括飞行训练操作模拟、视频游戏以及对恐惧症或创伤后应激障碍(PTSD)等的脱敏治疗^[10-11]。虚拟现实技术的这些特点,使其成为解决目前战创伤救治训练中存在的问题的有效手段。以美国为代表的发达国家非常重视虚拟现实技术在军事战创伤救治训练中的应用研究,并取得了很好的训练效果,为虚拟现实技术在我军战创伤救治训练中的应用提供了很好的借鉴。下面对虚拟现实技术在战创伤救治训练领域中的运用进行简要综述。

1 虚拟现实技术在战创伤救治训练领域的应用

根据参训人员及训练内容的不同,战创伤救治训练主要分为 2 大部分,即战场急救训练与部队后方医院医务人员培训,虚拟现实技术在这 2 种训练模式中均有应用。

1.1 虚拟现实技术在战场急救训练领域的运用

1.1.1 我军战场急救训练现状 目前我军主要使用情景模拟练习的方式进行战场急救训练^[12],即通过化妆模拟战伤伤员外观,通过动物模型模拟各种伤情的内在表现。虽然这 2 种方法均能模拟战场急救时伤情,但都存在不足。前者虽然模拟了战伤伤员外观,但一般为静态模拟,参训人员无法切实体会战伤的动态变化以及战场急救时的紧迫氛围;而后者由于是在狗、羊等动物上制造模型,更加难以展现战时伤员的真实情况。另一方面,受限于技术、经费等,模拟练

习的训练方法也没有在我军全面开展。

1.1.2 虚拟现实技术在战场急救训练领域中的优势

(1)与实战相媲美的沉浸感。虚拟现实技术能够模拟动态的伤情和高仿真的战场环境,其中的伤情既能动态显示特定伤口的生理状况,也能对急救人员的行为做出积极或消极的反应,同时身临其境的战场环境会对受训者产生额外的压力,在此类高压下,受训者需要对伤情进行正确的评估及处理。(2)在“真人”身上实施有创操作。在虚拟现实技术模拟的仿真实验室里,受训者通过传感器、高仿真模型等可以在“真人”身上进行无数次有创操作,即使犯致命性错误也不产生实际伤亡,并可从错误中吸取教训直至掌握此项技能。(3)支持团队训练。虚拟现实技术可以将受训者连接到同一模拟场景中去,其中任何受训者的操作可以实时传输给其他受训者,并对整个战场急救的结果产生影响,这样虚拟现实技术就能满足培训大量战场急救人员的需求。

美军的 MediSim 就是这样的培训模型^[13],例如在张力性气胸的急救训练中,如果受训者不能正确诊断张力性气胸,虚拟伤员就会死亡;如果受训者成功进行张力性气胸的评估和干预,虚拟伤员就会存活。另外,该培训模型也可直观反映救治措施的时效性,即使受训者正确地执行了所有步骤,但如果执行不及时,患者也会死亡。MediSim 融入了更大的数字化战场分布式交互仿真(distributed interactive simulation, DIS)模拟战场环境。首先,这种环境会给受训者带来额外的压力,例如医护人员救治时弹药爆炸或狙击手在进行射击。这样的训练更贴近实战,也更能达到培训目的,对贴近实战的战创伤救治训练具有重要的现实意义。其次,这样的高保真 DIS 模拟战场环境可以反映伤员的人数以及对他们的不同处理出现的不同结果,强化培训效果。另外,战场急救需要团队合作,并不是某一个人就能完成,战时常常是以一个班或排为单位,MediSim 可以将多个受训者连接到同一个模拟场景中进行训练,能够模拟团队救治的真实场景。目前英军也正在将虚拟现实技术运用到战场士兵的自救互救训练中去^[14],同时还发现由于虚拟现实技术模拟战场是人为可控的,通过渐进式的适应战场环境,可以减少 PTSD 的发生^[15-16]。美军甚至正在将虚拟现实技术运用到远程诊疗中去,这使得未来战争实时远程培训与辅助处理成为可能^[17]。

1.2 虚拟现实技术在部队后方医院医务人员培训的运用

1.2.1 我军部队后方医院医务人员培训现状 部队后方医院医务人员对于较高难度的急救技能,还是靠临床积累来获得,加之我军远离战事,战创伤病例较少,年轻军医动手操作练习的机会不足,易犯错误,而此类操作不允许犯错,不当的操作可能对伤员产生不可逆转的伤害甚至危及生命。此外,较高难度的急救技能需要持续培训才能掌握,初始培训不能达到培训目的。而在动物或者人体仿真模型上进行此类培训,培训花销较大,培训规模有限且不能重复操作,与实体操作存在偏差等。

1.2.2 虚拟现实技术在部队后方医院救治训练领域存在的优势 虚拟现实技术自出现以来,就一直被用于解决医疗培训中的问题。(1)提高安全性。虚拟现实技术可以通过几种方式帮助提高患者的安全性^[18]。首先,它允许医务

人员在虚拟现实设备上较为复杂的急救训练,而不是在实际的患者身上,这使得受训者能够在不伤及任何人的情况下从错误中学习,并在真正接触患者之前达到此项急救操作的规范化要求。其次,虚拟现实技术还提供了一种仿真模拟环境,在充满不可控制因素(如患者实时变化的临床表现和病理特征)的情况下训练特定技能,让受训人员进行无限次的试验,且在受训期间可以获得他们表现的即时反馈,最终掌握此项技能,同时还可以让受训人员接触罕见的病例或罕见的情况。在美国,据估计医疗错误每年至少会导致 5 万人死亡和 100 万人可避免的伤害^[19],如依托虚拟现实技术进行医疗培训,使受训者在虚拟的环境中练习、犯错误,直至掌握此项技能,可有效降低因医疗错误对患者造成的伤害,甚至死亡。(2)满足大规模培训需求。应用虚拟现实技术,可以进行大规模标准化的同质训练。美军国防部已经将虚拟现实技术整合到美军医疗培训中,以满足每年培训 10 万名军事医疗人员的需求^[18]。(3)缩短培训时间,削减培训成本。具体而言,使用虚拟现实技术培训军事医务人员可以评估受训者的技能水平,个性化安排培训,快速检验培训效果,高效筛选医疗技能人员,减少真实操作犯错误的次数,从而控制培训持续时间和费用。例如,在腹腔镜手术(LS)的传统训练中,触觉反馈有限且操作区域狭小^[20],手术室 LS 培训往往费时费力,这限制了外科医师的成长。虚拟现实技术可模拟逼真的操作环境以及人体解剖模型,给予操作者丰富的多维感官反馈,通过虚拟现实技术进行初级 LS 培训目前已广泛在国内外开展^[21]。另外,美国已将虚拟现实技术普遍应用在医疗工作者的技能培训中^[22-29]。(4)提高培训效果。学习是一个连续的过程^[30-32],在不同的过程中,记忆和遗忘是不同的^[33]。美军正在开发一种自适应虚拟现实训练器^[18],可使用自适应虚拟现实技术结合记忆遗忘曲线,更科学地学习和记忆,同时最大限度减少技能的遗忘,提高培训效果。

2 虚拟现实技术在我军战创伤救治训练领域的运用展望

目前我军也逐步将虚拟现实技术应用于战创伤救治训练领域,但一直没有突破性进展。笔者认为存在 2 个方面的原因:(1)由于对于该项技术尚不够重视,缺少必要的资金和技术投入等。(2)缺少虚拟现实技术人员与相关医疗专业人员的整合和互动。由于专业限制,精通虚拟现实技术的计算机程序员、动画师往往并不了解医学或者军事,而掌握军事医学的医疗专业人员,对于虚拟现实技术等相关专业知知识亦认识不足。如果不将二者合理结合,虚拟现实技术将很难应用于实际。为解决上述问题,一方面需加强对虚拟现实技术在战创伤救治训练领域重要性的重视,加大投入;另一方面需将相关专业人员进行合理整合,这也是解决上述问题的关键^[18]。

虚拟现实技术在战创伤救治训练领域的应用,将朝着开源、开放的体系结构,模块化、大兼容性和虚拟现实配套技术发展的方向发展^[34]。(1)开源、开放的体系结构。简单来讲,就是自由开放的设计平台,在这样的平台下,更多对虚拟现实技术感兴趣的程序设计员可以免费分享和使用数字化人体解剖数据库及成熟的虚拟现实程序,可以借鉴之前成功

的经验,并加以利用和创造,这将大大减少开发虚拟现实程序所需费用,并将设计出更多适合战创伤救治训练的虚拟现实产品。(2)模块化。开发者可以根据受训者的掌握情况有针对性地将虚拟现实产品以模块为单位整合调整,提高培训难度,以达到最优的培训效果。例如受训者熟练掌握气胸和出血的单个虚拟现实救治流程后,就可利用已有的气胸及出血虚拟现实训练程序整合设计出战时复杂伤情救治的训练程序。(3)大兼容性。市场上现有训练模拟系统的一个主要问题是兼容性差,导致系统购买后使用率低。创建一个先进的、能够支持各种外在设备与扩展的模块化人体模型,将会大大降低培训模拟器的购买成本,最大限度减少购买费用。(4)虚拟现实配套技术的发展。主要是虚拟现实产品相关材料和模型的发展,这将创造一种更加身临其境的体验,声音、视觉和气味可以用来增强沉浸式感受,增加参训人员的代入感。

美军的 MediSim 组合产品的研究人员正在做以上方面的工作^[34],而我军也在大力开发战创伤救治训练的相关虚拟现实产品。烧伤作为战时的常见伤情,常规战争时烧伤伤员占总数的 10%~15%^[35],广岛原子弹爆炸中烧伤死亡率更高达 65%~85%^[36],烧伤救治在战创伤救治训练中的迫切性及重要性不言而喻,将虚拟现实技术用于战时烧伤救治训练中对提升我军战创伤救治水平意义重大。笔者单位正在开展虚拟现实辅助下的烧伤救治训练工作,例如虚拟现实辅助下战时吸入性损伤早期救治训练、烧伤取植皮手术培训、烧伤换药镇痛等。

3 小结

综上所述,虚拟现实技术在军队战创伤救治训练领域具有其独有的优势,外军已开始将虚拟现实技术运用到战场急救训练和部队后方医院医务人员培训中去,但目前由于多种原因,虚拟现实技术在我军战创伤救治训练领域的应用一直没有突破性进展。开发可自由访问的人体解剖数据库,并以此作为工具,创建一个高仿真的战场环境,使其战伤救治感受可以与实战相媲美,并且具有可重复性、无伤害性、随意组合和升级难度等优点,将解决我军在战创伤救治训练领域的诸多问题,对提升我军战时医疗救治能力有积极推动作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 迟蒙,张刚,邱亮,等.军校开设《战现场自救互救与防护》课程的思考[J].华南国防医学杂志,2016,30(5):342-343. DOI:10.13730/j.issn.1009-2595.2016.05.016.
- [2] 刘义灏,吕发勤,黎檀实.战术战伤超声救治的现状与未来[J/CD].中华医学超声杂志:电子版,2019,16(12):889-891. DOI:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2019.12.002.
- [3] 张良,张岫竹,张连阳,等.美军战区战伤救治的变革[J].中华灾害救援医学,2017,5(8):421-425. DOI:10.13919/j.issn.2095-6274.2017.08.001.
- [4] 杨雪峰,赵达明,殷宏刚.美军战伤死亡数据分析对加强战伤救治训练的启示[J].人民军医,2016,59(10):1004-1005.
- [5] Holcomb JB, Stansbury LG, Champion HR, et al. Understanding combat casualty care statistics[J]. J Trauma, 2006,60(2):397-401. DOI:10.1097/01.ta.0000203581.75241.fl.

- [6] 何忠杰, 盛志勇. 再论战伤自救互救[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(11):857-861. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2015.11.01.
- [7] 王秀薇, 周林, 陈洪, 等. 基层部队战伤自救互救培训分析研究[J]. 创伤外科杂志, 2008, 10(6):534-536. DOI:10.3969/j.issn.1009-4237.2008.06.022.
- [8] 付志刚, 张蕾, 关洋, 等. 部队医务人员战伤急救基本知识知晓情况调查[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(1):111-113. DOI:10.3969/j.issn.2095-140X.2017.01.029.
- [9] 瞿海洋, 王华, 李锐, 等. 驻疆某特种部队自救互救训练现状调查[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(1):122.
- [10] Freeman D, Haselton P, Freeman J, et al. Automated psychological therapy using immersive virtual reality for treatment of fear of heights: a single-blind, parallel-group, randomised controlled trial[J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(8):625-632. DOI:10.1016/S2215-0366(18)30226-8.
- [11] Rothbaum BO, Price M, Jovanovic T, et al. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan War veterans[J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(6):640-648. DOI:10.1176/appi.ajp.2014.13121625.
- [12] 郭栋, 黎檀实, 潘菲, 等. 现代战现场急救培训现状及技术清单构建研究[J]. 军事医学, 2019, 43(4):241-244. DOI:10.7644/j.issn.1674.9960.2019.04.001.
- [13] Stansfield S, Shawver D, Sobel A, et al. MediSim: a prototype VR system for training medical first responders [EB/OL]. [2019-04-25]. <https://sci-hub.se/1109/vrais.1998.658490>. DOI:10.1109/vrais.1998.658490.
- [14] University of Birmingham. Virtual reality 'chinook' to help train medics in UK Armed Forces [EB/OL]. (2016-07-11) [2019-04-25]. <https://www.birmingham.ac.uk/news/latest/2016/07/virtual-reality-chinook-to-help-train-medics-in-UK-armed-forces.aspx>.
- [15] SARAH GRIFFITHS. The virtual realities of war: lifelike battlefield simulation teaches medics how to treat wounded soldiers under fire [EB/OL]. (2014-06-12) [2019-04-25]. dailymail.co.uk.
- [16] Park MJ, Kim DJ, Lee U, et al. A literature overview of virtual reality (VR) in treatment of psychiatric disorders: recent advances and limitations [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10:505. DOI:10.3389/fpsy.2019.00505.
- [17] RISHABH JAIN. How is the military using AR? Technology used for training, remote guidance and assistance [EB/OL]. (2017-08-07) [2019-04-25]. lbtimes.com.
- [18] Siu KC, Best BJ, Kim JW, et al. Adaptive virtual reality training to optimize military medical skills acquisition and retention [J]. *Mil Med*, 2016, 181(5 Suppl):S214-220. DOI:10.7205/MILMED-D-15-00164.
- [19] Hendee WR. To Err is human: building a safer health system [J]. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2001, 12(1):P112-P113. DOI:10.1016/s1051-0443(01)70072-3.
- [20] Bridges M, Diamond DL. The financial impact of teaching surgical residents in the operating room [J]. *Am J Surg*, 1999, 177(1):28-32. DOI:10.1016/s0002-9610(98)00289-x.
- [21] Stefanidis D, Korndorfer JR, Sierra R, et al. Skill retention following proficiency-based laparoscopic simulator training [J]. *Surgery (St Louis)*, 2005, 138(2):165-170. DOI:10.1016/j.surg.2005.06.002.
- [22] Virtual reality medical training: another healthcare revolution? [EB/OL]. (2017-02-01) [2019-04-25]. unimerslv.com.
- [23] Erolin C, Reid L, McDougall S. Using virtual reality to complement and enhance anatomy education [J]. *J Vis Commun Med*, 2019, 42(3):1-9. DOI:10.1080/17453054.2019.1597626.
- [24] CHRISTOPHER BOBO. The future of medical training potentially lives in virtual reality [EB/OL]. (2017-08-15) [2019-04-25]. medicalsimulation.training.
- [25] MORITZ. It's no longer blood and guts, it's bits and bytes [EB/OL]. (2016-04-21) [2019-04-25]. vedavimedical.com.
- [26] MORITZ. 4 ways virtual reality improves medicine [EB/OL]. (2016-05-16) [2019-04-25]. vedavimedical.com.
- [27] MORITZ. 11 Dimensions of the "Medical Simulations Space." Part 1 [EB/OL]. (2016-03-30) [2019-04-25]. vedavimedical.com.
- [28] Steve Cole. Why has immersive VR not become more widely used in medicine, the military, or entertainment? [EB/OL]. (2016-12-23) [2019-04-25]. quora.com.
- [29] Linde AS, Kunkler K. The evolution of medical training simulation in the U. S. military [J]. *Stud Health Technol Inform*, 2016, 220:209-214.
- [30] Wright AA, Kelly DM, Katz JS. Comparing cognition by integrating concept learning, proactive interference, and list memory [J]. *Learn Behav*, 2018, 46(2):107-123. DOI:10.3758/s13420-018-0316-3.
- [31] Tangkaratt V, Morimoto J, Sugiyama M. Model-based reinforcement learning with dimension reduction [J]. *Neural Netw*, 2016, 84:1-16. DOI:10.1016/j.neunet.2016.08.005.
- [32] Spampinato D, Celnik P. Deconstructing skill learning and its physiological mechanisms [J]. *Cortex*, 2018, 104:90-102. DOI:10.1016/j.cortex.2018.03.017.
- [33] Kim JW, Ritter FE, Koubek RJ. An integrated theory for improved skill acquisition and retention in the three stages of learning [J]. *Theoretical Issues in Ergonomics Science*, 2013, 14(1):22-37. DOI:10.1080/1464536x.2011.573008.
- [34] Scerbo MW, Bliss JP, Schmidt EA, et al. The efficacy of a medical virtual reality simulator for training phlebotomy [J]. *Hum Factors*, 2006, 48(1):72-84. DOI:10.1518/00187200677641-2171.
- [35] 石敏, 张秀琼, 王娜, 等. 战时成批烧伤救治的护理组织与管理 [J]. 西南国防医药, 2002, 12(3):273-274. DOI:10.3969/j.issn.1004-0188.2002.03.058.
- [36] 罗高兴. 构建保障打赢的卫勤救治链条-战时烧伤, 扑灭燃烧的“火焰” [J]. 解放军健康, 2017(2):4.

(收稿日期:2019-04-25)

本文引用格式

彭宇, 吕凌云, 马兵. 虚拟现实技术在战创伤救治训练领域应用的研究进展 [J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(6):515-518. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20190425-00215.

Peng Y, Lyu LY, Ma B. Advances in the research of application of virtual reality technology in war trauma treatment training [J]. *Chin J Burns*, 2020, 36(6):515-518. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20190425-00215.