

· 综 述 ·

电子显微镜在军事医学中的应用研究进展*

蒲 琪 综述, 黄 毅, 位全芳[△] 审校

(陆军军医大学基础医学院生物医学分析测试中心, 重庆 400038)

[摘要] 军事医学是一门研究军队成员健康和卫勤保障的理论与实践的科学。当前, 国际局势正发生深刻变化, 恐怖主义、战乱、自然灾害等事件频发, 使军事医学不断发展。电子显微镜作为现代生物医学研究的基础研究手段, 近年来也被成功地应用于军事医学领域的各个方面, 并取得了长足的进展, 成为军事医学研究和疾病诊断中的重要技术之一。

[关键词] 军事医学; 电子显微镜; 军事传染病; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.12.027 **中图法分类号:** Q-1

文章编号:1009-5519(2023)12-2114-04 **文献标识码:** A

Advances in the application of electron microscopy in military medicine*PU Qi, HUANG Yi, WEI Quanfang[△]

(Biomedical Analysis and Testing Center, School of Basic Medicine,
Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Military medicine is a science that investigates the theory and practice of military members' health and medical service support. At present, the international situation is undergoing profound changes. The frequent occurrence of terrorism, wars, natural disasters and other incidents has led to the continuous development of military medicine. As a basic research method of modern biomedical research, electron microscope has been successfully applied in various aspects of military medicine in recent years, and has made great progress. Electron microscope is becoming one of the important technologies in military medical research and disease diagnosis.

[Key words] Military medicine; Electron microscope; Military infectious diseases; Review

在军事活动条件下, 军队人员通常更容易暴露于某些特定疾病和风险中。军事医学作为运用一般医学原理与技术, 研究军队平时和战时特有卫生保障的科学, 需要预防、护理和治疗因军事活动而面临危险并患病或受伤的军事人员。当今世界处于百年未有之大变局, 各类军事活动、恐怖主义和自然灾害事件频发, 维护军事人员身心健康、提高作战能力对保护国土安全至关重要。因此, 积极提高军事医学的卫生保障水平具有重要意义。

由于新军事医学变革的不断推进, 武器装备的不断革新(如新型生化武器的加入), 作战空间及作战环境的变化(如高温或极寒、微重力或超重力等)使得军事医学面临着新的问题与挑战。军事医学的主要任务逐渐从最简单的创伤防治转变成需要应对高技术武器带来的伤害及防护, 特殊环境与军事作业对健康造成的影响及防护, 军事卫生装备的研制与开发等方

面^[1-2], 如核武器、生化武器、创伤问题、航空医学问题、爆炸波或噪声引起的听力问题等都需要考虑。在生命科学领域, 利用电子显微镜的超高分辨率研究生物超微结构已经有近半个世纪的历史。电子显微镜作为一种卓有成效的技术手段和研究方法, 同样地在军事医学科学研究和临床疾病诊断方面做出了重大贡献。在传染病检测、化学战剂防治、创伤、神经病变及辐射防护等多个领域中均可见到电子显微镜的身影, 这为解决一些军事医学上的微观结构问题提供了很好的帮助, 成为医学研究及诊断的重要技术。

1 电子显微镜在军事传染病中的应用

生物武器作为大规模杀伤性武器, 虽有《禁止生物武器公约》的限制, 但随着生物科技的进步, 新生物武器试验仍在部分国家悄悄进行, 利用细菌、病毒等结合基因工程等生物技术研制成新型生物战剂。而战争造成的环境条件、生物战剂、恐怖主义等也助长

* 基金项目: 2019 年度重庆市教育委员会研究生教育教学改革项目(yjg193135); 2018 年度陆军军医大学研究生教育教学改革研究项目(2018yjgB031)。

[△] 通信作者, E-mail: jiaxiang9000@163.com。

了许多传染病的传播。流行性斑疹伤寒、鼠疫、霍乱、炭疽、肝炎和天花等几乎一直伴随着战争,且往往比常规武器和军事战略更深刻地影响着战斗/战争的结果^[3]。因此,对传染病的防治研究是重中之重。自 17 世纪 70 年代以来,显微镜和传染病研究一直是不可分割的合作伙伴。其中电子显微镜因其高分辨率、“开放性视图”等特性作为超微结构病理诊断的“眼睛”,成为传染病研究与诊断中不可缺少的基础技术。

病毒的形态特征是鉴定病毒及对病毒进行分类的重要依据,电子显微镜一直是直接可视化病毒的首选方法^[4]。前苏联军事研究者利用免疫胶体金电子显微镜在战区患者排泄物中检测到戊型肝炎病毒,这一发现减少了战区军事人员的健康损伤^[3]。首篇描述严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2) 的分离,鉴定和表征的文章就强烈依赖光镜和电子显微镜。利用透射电子显微镜的观察将 SARS-CoV-2 分类为冠状病毒,这一结论有助于研究者迅速展开有针对性的冠状病毒实验^[5]。在有关 SARS-CoV-2 的系列研究中,电子显微镜,尤其是冷冻电子显微镜,在 SARS-CoV-2 复制、发病机制及后续疫苗和抗病毒药物开发中发挥着关键作用^[6]。在细菌学领域,细菌超微结构的诸多方面,如运动性、黏附和质粒转移等,已经通过电子显微镜进行了研究和表征^[4]。电子显微镜特别是负染技术结合透射电子显微镜的普遍适用性,使其具有独特的地位,可以作为未来任何新出现感染的第一道防线,成为保护军事人员及普通民众的重要检测技术。

2 电子显微镜在化学战剂防护及治疗中的应用

相较于普通民众,军事人员因其特殊性更容易接触到可导致机体损伤的化学战剂。如两伊战争期间,作为化学武器使用的芥子气;海湾战争中数十万美军接触到的胆碱酯酶(ChE)抑制剂(沙林和环沙林);越南战争期间美军广泛使用的除草剂及战区士兵为防止疟疾、登革热等疾病使用的杀虫剂等。这些化学毒剂对军事人员身心健康造成非常严重的影响^[7]。因此,关于化学战剂防护、治疗的研究意义重大。

高效、简单的探测化学战剂是尽量减少化学武器潜在致命伤害的重要步骤,近几十年来,基于金属纳米粒子有机磷化学战剂的荧光检测进一步发展取得重大进展。电子显微镜作为纳米材料检测与表征重要支撑工具,其中透射电子显微镜及扫描电子显微镜因操作简单、分辨率高等优势被广泛用于纳米材料的形貌观察、成分分析及尺寸检测等研究中。APPEL-HANS 等^[8]在含金和硅的纳米粒子上开发了用于化学试剂检测应用的铅基 MOF 薄膜材料。此外,防护装备是保护军人免受化学战剂危害最直接且最有效的方式。开发个人防护系统,在使用者和这些有毒物

质之间形成有效屏障非常重要,并已成为世界各国关注热点之一。随着纳米医学的发展,一些新型材料,如 UiO-66-NH₂ 金属有机骨架材料已被证明可以促进神经毒剂的催化降解^[9]。LEE 等^[9]首次报道了一种基于沸石模板化碳(ZTC)的 UiO-66-NH₂/ZTC 复合材料可作为神经毒剂的吸附及降解剂。这些研究对预防和保护化学战剂对战区军事人员的伤害至关重要。

化学战剂也使美国退伍军人患肌萎缩性侧索硬化症(ALS)的风险相比平民增加。研究发现,TDP-43 病理聚集体常出现在 ALS 患者退化的脑细胞或神经细胞中,冷冻电子显微镜和数据处理的最新进展首次使人们能够详细和前所未有地了解 TDP-43 的结构^[10]。这有助于理解 ALS 的发病机制,对使用重组蛋白开发靶向病理聚集体的抗体和药物的持续努力具有重要意义,从而有望改善患 ALS 退役军人的生存环境。

3 电子显微镜在军事创伤中的应用

出血导致的严重失血仍然是军事创伤患者死亡的主要原因,也是导致平民患者死亡的第二大原因。常规纱布敷料和止血带在某些情况下不足以控制出血,改进现有的止血新产品和开发止血新产品有助于提高患者生存率和改善其健康状况。电子显微镜因此也常被用于对材料进行表征或分析,同时也可精准评价生物安全性及验证预设的治疗效果等。GONCHARUK 等^[11]利用扫描电子显微镜结合 X 射线能谱分析、核磁共振等手段研究了基于生物相容性亲水性聚合物—聚乙烯基聚合物(PVF)的多孔海绵的理化性质及止血性能。在某些条件下,银纳米颗粒中银离子(Ag²⁺)的自由释放会诱发哺乳动物细胞或微生物细胞的死亡。因此,银纳米颗粒在纳米生物技术研究中的各种应用受到了极大的关注,包括药物递送、生物传感器、抗菌涂料、伤口敷料等领域。XIA 等^[12]采用水热法合成了一种由 Ag²⁺ 修饰的介孔泡沫(MCF)二氧化硅形成的新型抗菌止血剂,并采用扫描电子显微镜和透射电子显微镜等方法表征了其理化特性及生物特性,发现这种 MCF-Ag 是一种优良的抗菌止血剂,具有出色的吸水性和抗菌能力。

爆炸引起的创伤性脑损伤(TBI)是目前军事冲突中的“标志性损伤”。据美国国防部统计,2000—2016 年,有超过 82% 的 TBI 被诊断为轻度 TBI(mTBI),也被称为“脑震荡”^[13]。目前关于受到低强度爆炸(LIB)后,被诊断为 mTBI 的患者关于神经功能障碍方面的研究较少。SONG 等^[14]利用透射电子显微镜可视化暴露于 LIB 后小鼠大脑超微结构的变化,在爆炸后的 7、30 d 后,均发现小鼠脑部髓鞘损伤及线粒体异常。慢性创伤性脑病(CTE)同样是由 TBI 引起的

一种长期性、潜在性疾病,是一种与反复头部撞击或暴露于爆炸波有关的 tau 蛋白病(或称神经退行性疾病),其症状与阿尔兹海默病类似^[15]。Tau 蛋白组装对于 CTE 的研究进展具有一定影响,但目前缺乏对其结构的详细了解。BEN 等^[16]使用冷冻电子显微镜确定了 tau 蛋白的结构,并认为 tau 组装的细微差异可能导致不同的神经退行性疾病的出现。电子显微镜技术的加入使研究者对 TBI 的病因及发病机制更加了解,这为预防及治疗因爆炸导致 TBI 的军事人员和平民患者提供了新思路。

4 电子显微镜在军事听力损伤及治疗中的应用

听力障碍,包括噪声性听力损失(NIHL)和耳鸣,是最常见的与军事人员有关的残疾。在军事环境中,有许多潜在的破坏性噪声来源,包括武器系统、发动机和爆炸。NIHL 和耳鸣的一个常见但极端的原因是爆炸。爆破损伤最常导致听觉感觉系统的破坏或损伤。此外,空军飞行员一直是听力障碍的高危人群之一;海军人员受到噪声影响的问题也值得关注,美国海军部甚至宣布了“海军全球噪声战争”(2007 年)。这种长期的慢性疾病对军事人员的生活质量产生不利影响,而且美国每年关于军事人员听力障碍治疗和赔偿的支出超过 20 亿美元(美国退伍军人事务部,2017 年),这也相应地增加了社会经济成本^[17]。

毛细胞,即脊椎动物内耳的感觉细胞,在其顶端表面有一束被称为立体纤毛的充满肌动蛋白的突起,可调节细胞的机械敏感性。NIHL 主要反映在对耳蜗感音神经结构的损伤,特别是对毛细胞立体纤毛阵列的直接破坏^[18]。多年来,电子显微镜如透射电子显微镜和扫描电子显微镜被广泛用于研究毛细胞束,免疫胶体金技术也越来越多地用于听力研究,为细胞内的结构与功能关系和蛋白质分布提供了不同的思路^[17,19]。IVANCHENKO 等^[19]探讨了不同电子显微镜(透射电子显微镜、扫描电子显微镜及聚焦离子束切面扫描电子显微镜)对静纤毛研究的优缺点,包括样品制备、固定、免疫胶体金标记、镀膜和成像参数等。此外,针对脉冲噪声引发隐性听力损失的相关研究在军事医学中也十分重要。QI 等^[20]通过透射电子显微镜对耳蜗样品进行形态研究,发现脉冲噪声可能导致内毛细胞中线粒体的急剧增加,带状突触和半结的结构与正常组相比也明显受损。这些研究表明,电子显微镜对于理解静纤毛束的发育、维持、正常功能和疾病中的功能障碍起着重要的技术支撑。也为预防、治疗因军事活动而导致听力障碍的军事患者提供新的方向。

5 电子显微镜在辐射防护与损伤治疗中的应用

结合当前局势发展情况,可以发现核威慑条件下的信息化战争在相当长的一段时期内仍是占据主导

地位战争形态。除此之外,核电站、医疗中产生的辐射及技术突破导致军事人员也越来越多地暴露于高强度辐射中,这些严重危害着公众和军事人员的健康。辐射对人身体的影响可能迅速显现(急性辐射综合征)或在暴露后数年(慢性辐射综合征,如纤维化、遗传影响或恶性肿瘤)发生^[21]。因此,提高防护能力、了解辐射损伤机制对大力制定有效的辐射对策方法具有关键作用。电子显微镜,特别是扫描电子显微镜和透射电子显微镜在辐射研究领域做出了许多重要贡献。

有效屏蔽辐射是减少或消除辐射负面影响最简单的办法。金属及其合金可以作为最好的电离辐射屏蔽材料,但重量大、不耐腐蚀等缺点限制了其应用。但由金属及各种碳纳米填料组成的柔性聚合物复合材料却在屏蔽电离辐射方面具有很好的应用。电子显微镜作为纳米材料表征、分析的研究工具,是理解材料构成、结构和性能关系纽带的重要技术方法。ŚLOSARCZYK 等^[22]合成了碳纤维和镀镍的碳纤维-二氧化硅气凝胶纳米复合材料,利用扫描电子显微镜的形貌分析结合电磁屏蔽干扰等试验发现,高孔隙率的气凝胶基体对电磁辐射的阻尼具有更大作用。

DNA 损伤被认为是辐射生物学中最有害的形式,如何原位检测复杂 DNA 损伤是目前研究中的一道难题。LORAT 等^[23]采用免疫金标记和透射电子显微镜检测 DNA 修复因子,并在纳米尺度上分析核内超微结构的 DNA 损伤模式。扫描电子显微镜虽不适合原位 DNA 检测,但也可以与荧光显微镜结合使用,即光电关联成像技术可以用于原位 DNA 损伤与修复的研究中^[24]。外泌体对化学治疗中辐射引起的骨质疏松方面表现出巨大的治疗潜力,而负染技术结合透射电子显微镜则是外泌体常用的研究手段^[25]。事实上,涉及放射性物质的事件,无论是有意还是无意,都会带来巨大的灾难。电子显微镜技术的加入有利于扩大对辐射损伤机制的认识及减轻军事人员面临的健康损伤问题方面发挥作用。

6 结 语

当前世界局势的变幻莫测,军事活动频繁,越来越多涉及使用核生化武器的事件被报道。而生物技术的迅猛发展也为生命科学领域带来深刻变革,生物安全逐渐成为世界军事强国国家战略安全的重要组成部分。因此,加强军事医学发展,通过科学研究尽快采取适当对策以尽量减少对军事人员伤害显得意义重大。随着过去 10 年的重大突破,电子显微镜相关研究已经发展到可视化分子机制的地步,冷冻电子显微镜等三维成像技术的应用扩大了对疾病发病机制、药物标点设计等的理解。电子显微镜的超高分辨率也打开了微观世界“小人国”的大门,被广泛应用于

生物、材料、纳米等各领域。这为预防及治疗军事人员当前及未来战争面临的伤害提供了强有力的保护屏障。

参考文献

- [1] SEAH J J, WANG D Y. Pushing the frontiers of military medical excellence: Updates, progress and future needs[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1):27.
- [2] BRICKNELL M, ROSS C D A. Fit to fight - from military hygiene to wellbeing in the British Army[J]. *Military Medical Research*, 2020, 7(1):1-7.
- [3] BISELLI R, NISINI R, LISTA F, et al. A historical review of military medical strategies for fighting infectious diseases: From battlefields to global health[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8):2050.
- [4] LAKETA V. Microscopy in infectious disease research: Imaging across scales[J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(17):2612-2625.
- [5] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798):270-273.
- [6] CORTESE M, LAKETA V. Advanced microscopy technologies enable rapid response to SARS-CoV-2 pandemic [J]. *Cell Microbiol*, 2021, 23(7):e13319.
- [7] GERETTO M, FERRARI M, DE ANGELIS R, et al. Occupational exposures and environmental health hazards of military personnel[J]. *Int J Envir Res Public Health*, 2021, 18(10):5395.
- [8] APPELHANS L N, HUGHES L, MCKENZIE B, et al. Facile microwave synthesis of zirconium metal-organic framework thin films on gold and silicon and application to sensor functionalization[J]. *Microp Mesopor Mater*, 2021, 323:111133.
- [9] LEE J, KA D, JUNG H, et al. UiO-66-NH₂ and zeolite-templated carbon composites for the degradation and adsorption of nerve agents[J]. *Molecules*, 2021, 26(13):3837.
- [10] ARSENI D, HASEGAWA M, MURZIN A G, et al. Structure of pathological TDP-43 filaments from ALS with FTL D[J]. *Nature*, 2022, 601(7891):139-143.
- [11] GONCHARUK O, KOROTYCH O, SAMCHENKO Y, et al. Hemostatic dressings based on poly (vinyl formal) sponges[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 129:112363.
- [12] XIA D, WANG X, WANG Y, et al. Silver-decorated mesostructured cellular silica foams as excellent antibacterial hemostatic agents for rapid and effective treatment of hemorrhage [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 115:111105.
- [13] AGOSTON D, ARUN P, BELLGOWAN P, et al. Military blast injury and chronic neurodegeneration: Research presentations from the 2015 international state-of-the-science meeting [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(S1):S6-S17.
- [14] SONG H, KONAN L M, CUI J, et al. Ultrastructural brain abnormalities and associated behavioral changes in mice after low-intensity blast exposure[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 347:148-157.
- [15] ARENA J D, SMITH D H, LEE E B, et al. Tau immunophenotypes in chronic traumatic encephalopathy recapitulate those of ageing and Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2020, 143(5):1572-1587.
- [16] FALCON B, ZIVANOV J, ZHANG W, et al. Novel tau filament fold in chronic traumatic encephalopathy encloses hydrophobic molecules[J]. *Nature*, 2019, 568(7752):420-423.
- [17] KURABI A, KEITHLEY E M, HOUSLEY G D, et al. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss[J]. *Hear Res*, 2017, 349:129-137.
- [18] ZHENG F, ZUO J. Cochlear hair cell regeneration after noise-induced hearing loss: Does regeneration follow development? [J]. *Hear Res*, 2017, 349:182-196.
- [19] IVANCHENKO M V, INDZHYKULIAN A A, COREY D P. Electron microscopy techniques for investigating structure and composition of hair-cell stereociliary bundles [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:744248.
- [20] QI G, SHI L, QIN H, et al. Morphology changes in the cochlea of impulse noise-induced hidden hearing loss[J]. *Acta OtoLaryngol*, 2022, 142(6):455-462.
- [21] OBRADOR E, SALVADOR-(下转第 2122 页)

- 力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(12): 2913-2915.
- [23] 王冬冬, 吴相柏. 功能性便秘的诊治进展[J]. 中国全科医学, 2019, 22(24): 3016-3022.
- [24] 黄雪霞. 护理干预在慢阻肺稳定期便秘患者中的有效利用[J/CD]. 实用临床护理学电子杂志, 2019, 4(29): 73-77.
- [25] 方燕龄, 郭月, 宾灶华. 老年 COPD 疾病控制水平与健康信念及健康管理行为关系的研究[J]. 国际护理学杂志, 2018, 37(22): 3093-3096.
- [26] 徐美芳. 综合干预对稳定期 COPD 合并便秘患者生活质量及症状改善的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2016, 22(5): 690-694.
- [27] 王海燕, 孙科儿, 徐芳玲. 泻热通肠贴联合常规医护措施干预慢性阻塞性肺疾病急性加重期伴发便秘效果分析[J]. 新中医, 2021, 53(8): 175-178.
- [28] 孟晶晶, 管娟, 袁青, 等. 无烟艾灸配合穴位贴敷改善慢性阻塞性肺疾病急性加重患者便秘的疗效观察[J]. 中西医结合护理(中英文), 2019, 5(10): 56-58.
- [29] 李兴燕. 循经穴位按摩干预痰热壅肺型 AECOPD 患者功能性便秘的疗效观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [30] 孟亚慧. 循经穴位按摩对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者胃肠功能紊乱效果的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [31] 何文芳, 熊淑云, 李观蓝, 等. 四子散热熨治疗痰浊壅肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床效果[J]. 广西医学, 2019, 41(13): 1666-1669.
- [32] 董玉红, 黄雪燕, 俞琦, 等. “肺肠同治”理论下艾盐包热熨在痰浊壅肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的应用研究[J]. 护理与康复, 2019, 18(5): 1-4.
- [33] 葛凯杰, 孟佳, 吴超, 等. 针刺联合新斯的明足三里穴位注射治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期机械通气并发胃肠功能障碍临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(11): 128-131.
- [34] 熊卓吾, 李达, 廖陆雷, 等. 四磨汤加味方联合针刺治疗对 AECOPD 伴 II 型呼吸衰竭无创通气后合并腹胀患者胃肠动力的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(5): 639-644.
- [35] 张玉. 肛滴平喘汤治疗老年 COPD 急性发作期(痰瘀阻肺证)患者疗效及对便秘、食少脘痞症状、肺功能和血清细胞因子的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(7): 83-86.
- [36] 任建, 敖素华. 承气灌肠液联合无创通气治疗 AECOPD 呼吸衰竭的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(增 2): 4-6.

(收稿日期: 2022-08-16 修回日期: 2023-01-18)

(上接第 2117 页)

- PALMER R, VIL LAESCUSA J I, et al. Nuclear and radiological emergencies: Biological effects, countermeasures and biodosimetry[J]. Antioxidants, 2022, 11(6): 1098.
- [22] ŚLOSARCZYK A, KLAPISZEWSKI Ł, BUCHWALD T, et al. Carbon fiber and nickel coated carbon fiber-silica aerogel nanocomposite as low-frequency microwave absorbing materials[J]. Materials, 2020, 13(2): 400.
- [23] LORAT Y, BRUNNER C U, SCHANZ S, et al. Nanoscale analysis of clustered DNA damage after high-LET irradiation by quantitative electron microscopy-the heavy burden to repair[J]. DNA Repair (Amst), 2015, 28: 93-106.
- [24] NIKITAKI Z, PARISSET E, SUDAR D, et al. In situ detection of complex DNA damage using microscopy: A rough road ahead[J]. Cancers, 2020, 12(11): 3288.
- [25] ZUO R, LIU M, WANG Y, et al. BM-MSD-derived exosomes alleviate radiation-induced bone loss by restoring the function of recipient BM-MSCs and activating Wnt/ β -catenin signaling[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 30.

(收稿日期: 2023-01-19 修回日期: 2023-04-25)