

基因科学在军事医学中的应用与挑战

王子强^{1*}, 孙树军²

¹山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊

²潍坊医学院附属医院耳鼻咽喉科, 山东 潍坊

收稿日期: 2024年2月12日; 录用日期: 2024年3月8日; 发布日期: 2024年3月13日

摘要

军事医学作为一种特殊的医学科学, 对军事及国防安全的重要性不言而喻。随着基因科学的迅猛发展, 其应用日渐覆盖多个领域。基因科学为士兵筛选及部署、战伤救治、提高特殊环境的耐受能力以及预防和治疗创伤后应激障碍带来了革命性的变化, 同时也带来了新的挑战。重视研究潜在机制, 合理地使用基因武器, 才能应对现代战争面临的更复杂情况, 保障国防安全。

关键词

基因科学, 军事医学, 应用, 挑战

Application and Challenges of Genetic Science in Military Medicine

Ziqiang Wang^{1*}, Shujun Sun²

¹School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

²Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang Shandong

Received: Feb. 12th, 2024; accepted: Mar. 8th, 2024; published: Mar. 13th, 2024

Abstract

As a special medical science, military medicine is of great importance to military and national defense security. With the rapid development of genetic science, the application has gradually covered multiple fields. Genetic science has revolutionized the selection and deployment of soldiers, the treatment of war wounds, the improvement of tolerance in special environments, and the prevention and treatment of post-traumatic stress disorder, as well as brings new challenges. Only

*通讯作者。

by paying attention to the research of potential mechanisms and using genetic weapons reasonably can we cope with the more complex situations faced by modern warfare and ensure national defense security.

Keywords

Genetic Science, Military Medicine, Application, Challenges

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

基因科学在军事医学领域应用广泛,早在20世纪80年代美军就以多种方式收集和利用基因信息,例如,所有军人都需留取DNA样本以方便辨认遗骸、匹配犯罪信息,建立基因-表型数据库用于军人人群中遗传性疾病的筛查(如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏及血红蛋白病)、在征兵中进行不适于参军的某些疾病(创伤后应激障碍、创伤性骨折和失血等)的遗传易感性筛查以降低相关疾病的发病率和死亡率[1]。在战伤救治方面,应用各种传递载体进行基因治疗以及临床试验正逐渐成为研究热点。通过对人类基因组进行基因编辑或者正常基因的过表达来恢复蛋白质的正常功能,从而达到治疗效果。此外,使用干细胞治疗战伤也具有前景。战场环境能导致基因相关疾病的发生,现代战争中具有大杀伤力的武器,如核武器、激光、微波等均可能导致辐射损伤、基因突变。随着高科技武器包括化学、物理和生物制剂的引入,未来战争中可能造成大量特殊的疾病和伤亡[2][3][4]。生物制剂是现代战争中出现的新型武器,其特点是以病原微生物为武器或通过基因方法合成生物武器来攻击敌人,致病特点包括快速感染、病程长且严重、死亡率高[2]。此外,特殊环境也可能导致基因突变,如高温或低温,高原或极地地区,以及微重力或超重力[5]等。因此,探索基因在军事医学中的应用,使基因科技服务军事医学、进而保障军事任务,保卫国防安全具有重要意义。

2. 基因筛查在军事医学研究中的应用与挑战

2.1. 士兵筛选及部署

在现代军事医学实践中,一些组学技术如单基因测序、染色体微阵列、全外显子组测序和全基因组测序正日益成为主流诊断工具[6]。全基因组测序拓宽了遗传学的应用范围,军方对遗传学的需求同样随着民用部门的增加而增加。基因信息的收集和利用在军队中十分常见,如入伍时所有军人都被要求留取血液样本,以备辨别残骸及遗体[7];美国海军还会进行某些遗传性疾病的筛查(如镰状细胞病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏)、某些不适于参军的疾病的遗传易感性的筛查(如易发生外伤性骨折),进而根据基因筛查结果合理地分配任务,可以降低相关疾病的发病率和死亡率[8][9][10][11]。此外,DNA微阵列技术和免疫组学可被用来筛选早期暴露于未知病原体的士兵或队伍,应用DNA微阵列技术明确受损的基因表达模式和细胞功能,进一步阐明病原体的作用机制,对军事传染病的早期诊断和预测疾病的严重程度至关重要。目前,研究人员使用微阵列技术研究的与军事相关的传染病包括登革热、疟疾和某些人类免疫缺陷病毒(如艾滋病病毒)等[12]。应用免疫组学可检测血液循环中免疫细胞对病原体的反应,从而帮助快速识别传染病,并促进靶向药物和疫苗的研发,这对未知疾病的早期预警、紧急救治、防止扩散以及稳

定军心具有重要作用。

2.2. 创伤后应激障碍(PTSD)的预防

创伤后应激障碍(Post-traumatic stress disorder, PTSD) [13]是指个体暴露于严重的创伤性事件, 如战争、自然灾害或其他事件而导致的个体延迟出现和持续存在的精神障碍, 以创伤后持续 1 个月以上的反复再体验、回避、麻木等症状为特征。据报道, 现役和退伍军人中 PTSD 的发病率为 5.4%~16.8% [14] [15] [16] [17], 几乎是普通人群的两倍, 推测与战争环境恶劣复杂具有一定的相关性。PTSD 作为军事医学中的“明星”疾病, 不仅影响个人身心健康, 还会造成家庭负担以及社会危害, 治疗上, PTSD 需要长期的心理及药物干预。基因科学为 PTSD 的预防及治疗带来了希望, 研究表明 PTSD 与基因失调及甲基化水平相关[18] [19] [20], 通过对 462 例 PTSD 士兵患者和对照组的全基因组关联分析表明[21], PTSD 与多个潜在基因的表达水平相关, 且与失眠、抑郁和精神分裂症之间存在显著的遗传相关性。通过检测基因的甲基化水平能帮助识别易患病的高风险人群, 从而进行早期预防、风险评估。另外, 识别单核苷酸多态性(Single-nucleotide polymorphism, SNPs)有助于新型靶向治疗药物的研发, 提高治疗 PTSD 的有效性和特异性。研究表明[22], 人类基因组中有 22 个 SNPs 与 PTSD 相关, 相应基因编码的蛋白质可作为神经递质、受体和代谢酶等在 PTSD 疾病中发挥一定的作用, 对应传导通路的抑制剂可作为治疗 PTSD 的候选药物。SNPs 结合全基因组关联分析[23], 有助于从病因及遗传模式方面加深对 PTSD 的理解, 为 PTSD 的预防及精准治疗提供依据。

人类基因组计划的宣告完成不仅预示着基因组数据时代的到来, 还使得个性化医疗拉开序幕。美国空军早在 2011 年即基于基因组学相关研究建立了个体化医疗计划, 为军事人员确定可能的病因、减缓急慢性疾病的发生发展, 提供更有针对性的预防措施。近年来, 大规模平行 DNA 测序技术的发展推动了基因组学的进步, 其优点在于成本降低和高通量[24], 且更容易获得个体的全基因组数据。美国国防部据此已成功建立 DNA 登记系统, 成立高通量基因组测序中心, 并推出多个基因组学与医学实践相结合的项目, 实现了个性化的医疗模式及健康管理[25]。然而, 随着个体基因组信息的明朗化, 大数据研究获益的同时引发了一系列的伦理和社会挑战, 人们也愈发关注基因歧视和个人遗传隐私问题[26]。面对随之而来的信息泄露及滥用, 如何权衡值得深思。需要注意的是, 在隐私、基因歧视等问题中, 更重要的是应用伦理和法律对相关人员提供保护和帮助。

3. 基因治疗在军事医学研究中的应用与挑战

3.1. 战伤救治

近年来, 蛋白质(组蛋白和非组蛋白)乙酰化作为一种治疗创伤和癌症在内的多种疾病的方法受到广泛关注[27], 通过改变乙酰化和去乙酰化水平之间的平衡不仅能调节转录, 还能调节其他多种细胞过程。战场上主要的两大致死原因, 创伤性脑损伤和失血性休克, 研究表明[28]出血和创伤均会导致细胞内蛋白质脱乙酰化, 使用组蛋白脱乙酰酶抑制剂如丙戊酸能通过激活表观遗传和蛋白质组学途径, 可逆的改变关键细胞的功能, 增强创伤后的细胞生存能力, 减轻缺血一再灌注损伤, 进而保证致命损伤期间的生命存活。同样, 使用 DNA 微阵列技术研究最易受缺血影响的器官及相关基因的表达水平[29]、结合组蛋白脱乙酰酶在不同器官中的分布和生物学功能有助于设计靶向治疗和干预措施[30]。组学技术的不断进步增加了我们对疾病状态的理解, 未来有望通过将组学数据与药物基因组、临床特征相关联, 甚至可以通过损伤基因型和表型对患者进行分层, 明确异质性, 从而实现“治疗时间点”的精准预测[31], 在个体化医学时代, 使用这种方式来筛选及治疗病人, 预示着一个基因组学新时代的到来。

除降低战伤损害程度外, 基因科学对于战伤恢复同样发挥重要作用, 研究表明将质粒 DNA 表达载体

直接导入受损组织可有效地在体内选择性地表达生长因子, 后者作为伤口愈合触发因子, 可有效地修复受损组织从而促进伤口愈合[32]。同样, 一项通过基因操作诱导脂肪源性干细胞(Adipose-Derived Stem Cells, ADSCs)向肌源性谱系分化的研究表示, 将未培养的 ADSCs 注射到小鼠体内的缺血骨骼肌内时, 他们能够与肌肉纤维融合, 有助于体内结构的恢复[33]。此外, 由于战争多样性, 参与作战行动的士兵难免会遭受各种不同程度的组织损伤, 包括干细胞在内的基于细胞治疗方法在促进士兵的战伤恢复中展现出诱人的前景。对于爆炸伤、枪伤和碎片伤引起的骨骼肌肉损伤[34], 以干细胞为基础的骨骼肌组织工程已成为替代传统外科手术的一种有效方法。对于烧伤、挤压伤造成的大面积组织损伤, 干细胞更是为其带来了福音, 基于诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)或其分化的衍生物可用于各种细胞的再生, 从而加快愈合以及提高恢复率。iPSC 因结合了胚胎干细胞和成体干细胞的优势, 在现代战争组织特异性损伤的治疗中脱颖而出, 除皮肤再生外还广泛应用于眼组织损伤、噪声性聋、神经肌肉损伤等[35], 且有望治疗新型武器造成的辐射损伤。随着新型作战武器的发展, 创伤的多样性只会增加, 未来战伤治疗将很大一部分受益于干细胞介导的细胞疗法, 因此有必要为现役军人创建一个生物信息数据库[36], 在士兵部署之前采取组织活检并进行细胞储存, 以便在受伤时能及早进行自体细胞治疗。然而, 使用干细胞治疗时不可避免地存在许多限制, 包括免疫排斥、伦理问题和可用性, 更严重的是, 如果未分化或未分化成熟的细胞进入人体可能发生基因突变导致肿瘤的发生[37], 因此更需严格把控。

3.2. 特殊环境的耐受

地理环境同样影响军事医学的发展, 我国的边界大部分是高山或者沿海, 在西藏边境, 平均海拔则大于 3000 米, 严重低气压、缺氧、气候恶劣、交通不便, 高原上随之而来的呼吸、循环、神经和消化系统疾病, 高温条件下引起的热休克[38], 沙漠和航天领域的卫勤保障等都是我军开展战场军事医学研究的重要动力。高温和紫外线辐射无疑会增加皮肤癌的患病率[39], DNA 微阵列研究为提高士兵对高温和低温环境的耐受性和适应性提供了可行性, 对微重力环境下心血管功能障碍分子机制的研究则有助于制定航天员飞行后心血管功能失调的预防策略[40][41]。对于创伤、失血性休克和脓毒症中与缺氧随之而来的免疫细胞凋亡和线粒体功能障碍[42], 目前已有多种线粒体功能检测方法在动物实验中得到应用, 通过改善线粒体功能的新型治疗策略, 有利于提高宿主免疫。随着高科技武器的不断引进, 未来战争中将出现大量特殊的疾病和伤亡, 特殊环境如微波、核辐射以及微重力或超重力[5]等, 更可能导致基因变异。因此, 军事医学研究应立足于当代军事形势, 结合实际需要, 最大限度地发挥基因科学的实际作用。

3.3. “超”能力

CRISPR-Cas9 基因编辑技术曾在 2015 年被 Science 杂志评为年度十大突破之首, 其作为一种基因编辑工具可以靶向定位到基因组中的某个特定位点, 可逆性地决定某种特定基因的开关, 目前被用于人类多种疾病的研究, 包括遗传性耳聋、帕金森病、自闭症、艾滋病以及各种癌症等[43]。CRISPR-Cas9 技术应用广泛, 其在农业上被应用于制造新型抗菌剂从而减少病虫的数量[44], 在军事医学中的应用包括提高人类士兵的作战能力, 研究者们从其他物种中分离出一些可通过编辑提高人类能力的基因, 如爬行动物体内的热成像基因, 这种基因可以赋予人类在弱光条件下的强视觉能力[45], 更有利于军事作战中夜间活动。更神奇的是战士们或可通过基因改造来减少睡眠时间, 研究表明睡眠剥夺破坏了超过 700 个基因的功能, 未来这些基因或能被重新编辑, 使作战人员能免受失眠的影响且能在缺乏睡眠的情况下正常执行任务。CRISPR-Cas9 技术同样有望能保护作战人员免受生物制剂的伤害, 一项将外源基因注射到小鼠体内的研究[46]发现, 该基因可被小鼠的肝细胞摄取, 并制造出活性可维持五个月观察期的保护酶, 并能使小鼠在多次注射神经毒素后存活下来。

早在 13 世纪中期便已有了使用生物武器的先例, 生物武器因生产成本相对较低、微生物相对更容易获得和传播、生产和运送简单同时难以被发现等特点, 易被恐怖分子所利用。古代战争中, 生物武器主要通过将染病的人或动物尸体直接投放到敌军的军营、水井等处, 从而使敌军染病。14 世纪时, 鞑靼人曾试图利用尸体散播瘟疫; 20 世纪初曾有德国间谍试图以炭疽芽孢杆菌感染运输武器的鹿群[47]。近代战争则利用飞机投放带菌的食物或生物。一战时, 德国就向协约国空投沾染了病原体的食品和日用品, 诱骗当地人食用随即感染。二战期间, 日本的细菌战给人类生存和发展带来了巨大的危机, 日本 731 部队曾利用飞机空投含鼠疫跳蚤的陶瓷炸弹传播鼠疫, 并通过人工布撒细菌、投掷细菌弹联合陆军的地面攻击发动侵华战争。而在朝鲜战场上, 美军除投放陶瓷炸弹外也曾投放沾染病菌的树叶。20 世纪 60 年代以后, 苏美等国先后发展出以气溶胶来投送的生物武器。随着科学技术的不断发展, 可利用的基因武器以及传播媒介只会更多。历史上曾对服役人员强制性进行疫苗接种, 以防生物制剂的侵害。然而现代对于这些可能会出现的新生物威胁, 很难短期内开发出有效的疫苗。生物武器一旦结合基因工具使用, 现代战争模式必将发生翻天覆地的变化, 令人难以把握和掌控。

因此, 小到获得“超”能力的士兵的心理及社会问题, 大到技术滥用带来的伦理问题与国防安全威胁, 都提醒我们在 CRISPR 时代加强生物安全、防止其被滥用应成为重点被关注及防护内容。

4. 总结与展望

当前国际形势风云变幻, 大国之间摩擦加剧, 局部战争频发。从历史上的日本 731 部队、朝鲜战争中的细菌战, 到现今俄乌冲突中乌克兰的生物实验室、流行全球的新冠病毒等, 基因战、生物战在现代战争中频繁出现。军事医学作为国防安全的后盾对个人乃至国家意义重大, 紧随基因科学时代发展的潮流, 保障士兵生理及心理安全, 提高作战技能, 积极研发促进军事医学发展的基因干预和治疗手段, 合理地使用基因武器, 避免生物武器的滥用, 规避可能出现的生物安全威胁, 扬长避短, 才能在“两个一百年”和实现中华民族伟大复兴的历史进程中提供强有力的保障, 成就新时代的“医学长城”。

参考文献

- [1] De Castro, M., Biesecker, L.G., Turner, C., *et al.* (2016) Genomic Medicine in the Military. *NPJ Genomic Medicine*, **1**, Article No. 15008. <https://doi.org/10.1038/npjgenmed.2015.8>
- [2] Oliveira, M., Mason-Buck, G., Ballard, D., *et al.* (2020) Biowarfare, Bioterrorism and Biocrime: A Historical Overview on Microbial Harmful Applications. *Forensic Science International*, **314**, Article ID: 110366. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110366>
- [3] Zilinskas, R.A. (1997) Iraq's Biological Weapons: The Past as Future? *JAMA*, **278**, 418-424. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550050080037>
- [4] Flibbert, A. (2003) After Saddam: Regional Insecurity, Weapons of Mass Destruction, and Proliferation Pressures in Postwar Iraq. *Political Science Quarterly*, **118**, 547-567. <https://doi.org/10.1002/j.1538-165X.2003.tb00405.x>
- [5] Liu, G.D., Wang, N., Wang, H.M., *et al.* (2021) Military Medical Research on Internal Diseases in Modern Warfare: New Concepts, Demands, Challenges, and Opportunities. *Military Medical Research*, **8**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00313-8>
- [6] Biesecker, L.G. and Green, R.C. (2014) Diagnostic Clinical Genome and Exome Sequencing. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 2418-2425. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1312543>
- [7] Mehlman, M.J. and Li, T.Y. (2014) Ethical, Legal, Social, and Policy Issues in the Use of Genomic Technology by the U.S. Military. *Journal of Law and the Biosciences*, **1**, 244-280. <https://doi.org/10.1093/jlb/lisu021>
- [8] Baruch, S. and Hudson, K. (2008) Civilian and Military Genetics: Nondiscrimination Policy in a Post-GINA World. *The American Journal of Human Genetics*, **83**, 435-444. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.003>
- [9] Kark, J.A., Posey, D.M., Schumacher, H.R., *et al.* (1987) Sickle-Cell Trait as a Risk Factor for Sudden Death in Physical Training. *The New England Journal of Medicine*, **317**, 781-787. <https://doi.org/10.1056/NEJM198709243171301>
- [10] Webber, B.J. and Witkop, C.T. (2014) Screening for Sickle-Cell Trait at Accession to the United States Military. *Mili-*

- tary Medicine*, **179**, 1184-1189. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-14-00089>
- [11] O'Connor, F.G., Bergeron, M.F., Cantrell, J., *et al.* (2012) ACSM and CHAMP Summit on Sickle Cell Trait: Mitigating Risks for Warfighters and Athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **44**, 2045-2056. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31826851c2>
- [12] Vahey, M.T., Nau, M.E., Jagodzinski, L.L., *et al.* (2002) Impact of Viral Infection on the Gene Expression Profiles of Proliferating Normal Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Infected with HIV Type 1 RF. *AIDS Research and Human Retroviruses*, **18**, 179-192. <https://doi.org/10.1089/08892220252781239>
- [13] Miao, X.R., Chen, Q.B., Wei, K., *et al.* (2018) Posttraumatic Stress Disorder: from Diagnosis to Prevention. *Military Medical Research*, **5**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0179-0>
- [14] Reijnen, A., Rademaker, A.R., Vermetten, E., *et al.* (2015) Prevalence of Mental Health Symptoms in Dutch Military Personnel Returning from Deployment to Afghanistan: A 2-Year Longitudinal Analysis. *European Psychiatry*, **30**, 341-346. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.05.003>
- [15] Sundin, J., Herrell, R.K., Hoge, C.W., *et al.* (2014) Mental Health Outcomes in US and UK Military Personnel Returning from Iraq. *The British Journal of Psychiatry*, **204**, 200-207. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.129569>
- [16] Macgregor, A.J., Tang, J.J., Dougherty, A.L., *et al.* (2013) Deployment-Related Injury and Posttraumatic Stress Disorder in US Military Personnel. *Injury*, **44**, 1458-1464. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.10.009>
- [17] Sandweiss, D.A., Slymen, D.J., Leardmann, C.A., *et al.* (2011) Preinjury Psychiatric Status, Injury Severity, and Post-deployment Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry*, **68**, 496-504. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.44>
- [18] Pattinson, C.L., Guedes, V.A., Edwards, K., *et al.* (2020) Excessive Daytime Sleepiness Is Associated with Altered Gene Expression in Military Personnel and Veterans with Posttraumatic Stress Disorder: An RNA Sequencing Study. *Sleep*, **43**, zsa036. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa036>
- [19] Malan-Muller, S., Seedat, S. and Hemmings, S.M. (2014) Understanding Posttraumatic Stress Disorder: Insights from the Methylome. *Genes, Brain and Behavior*, **13**, 52-68. <https://doi.org/10.1111/gbb.12102>
- [20] Cornelis, M.C., Nugent, N.R., Amstadter, A.B., *et al.* (2010) Genetics of Post-Traumatic Stress Disorder: Review and Recommendations for Genome-Wide Association Studies. *Current Psychiatry Reports*, **12**, 313-326. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0126-6>
- [21] Wang, Y., Karstoft, K.I., Nievergelt, C.M., *et al.* (2019) Post-Traumatic Stress Following Military Deployment: Genetic Associations and Cross-Disorder Genetic Correlations. *Journal of Affective Disorders*, **252**, 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.070>
- [22] Nass, J. and Efferth, T. (2017) Pharmacogenetics and Pharmacotherapy of Military Personnel Suffering from Post-Traumatic Stress Disorder. *Current Neuropharmacology*, **15**, 831-860. <https://doi.org/10.2174/1570159X1566616111113514>
- [23] Sheerin, C.M., Lind, M.J., Bountress, K.E., *et al.* (2017) The Genetics and Epigenetics of PTSD: Overview, Recent Advances, and Future Directions. *Current Opinion in Psychology*, **14**, 5-11. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2016.09.003>
- [24] Walsh, T., Lee, M.K., Casadei, S., *et al.* (2010) Detection of Inherited Mutations for Breast and Ovarian Cancer Using Genomic Capture and Massively Parallel Sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 12629-12633. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007983107>
- [25] De Castro, M.J. and Turner, C.E. (2017) Military Genomics: A Perspective on the Successes and Challenges of Genomic Medicine in the Armed Services. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **5**, 617-620. <https://doi.org/10.1002/mgg3.335>
- [26] Lazaro-Munoz, G. and Juengst, E.T. (2015) Challenges for Implementing a PTSD Preventive Genomic Sequencing Program in the U.S. Military. *The Case Western Reserve Journal of International Law*, **47**, 87-113.
- [27] Singh, A.K., Bishayee, A. and Pandey, A.K. (2018) Targeting Histone Deacetylases with Natural and Synthetic Agents: An Emerging Anticancer Strategy. *Nutrients*, **10**, Article No. 731. <https://doi.org/10.3390/nu10060731>
- [28] Russo, R., Kemp, M., Bhatti, U.F., *et al.* (2020) Life on the Battlefield: Valproic Acid for Combat Applications. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **89**, S69-S76. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002721>
- [29] Draghici, S., Chen, D. and Reifman, J. (2004) Applications and Challenges of DNA Microarray Technology in Military Medical Research. *Military Medicine*, **169**, 654-659. <https://doi.org/10.7205/MILMED.169.8.654>
- [30] Halaweish, I., Nikolian, V., Georgoff, P., *et al.* (2015) Creating a "Prosurvival Phenotype" through Histone Deacetylase Inhibition: Past, Present, and Future. *Shock*, **44**, 6-16. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000319>
- [31] Bhatti, U.F., Williams, A.M., Georgoff, P.E., *et al.* (2019) The "Omics" of Epigenetic Modulation by Valproic Acid Treatment in Traumatic Brain Injury-What We Know and What the Future Holds. *Proteomics: Clinical Applications*,

- 13, e1900068. <https://doi.org/10.1002/prca.201900068>
- [32] Ferguson, M., Byrnes, C., Sun, L., *et al.* (2005) Wound Healing Enhancement: Electroporation to Address a Classic Problem of Military Medicine. *World Journal of Surgery*, **29**, S55-S59. <https://doi.org/10.1007/s00268-004-2062-2>
- [33] Di Rocco, G., Iachininoto, M.G., Tritarelli, A., *et al.* (2006) Myogenic Potential of Adipose-Tissue-Derived Cells. *Journal of Cell Science*, **119**, 2945-2952. <https://doi.org/10.1242/jcs.03029>
- [34] Pantelic, M.N. and Larkin, L.M. (2018) Stem Cells for Skeletal Muscle Tissue Engineering. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, **24**, 373-391. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2017.0451>
- [35] Saha, B., Krishna, K.H., Borgohain, M.P., *et al.* (2018) Prospective Applications of Induced Pluripotent Stem Cells in Military Medicine. *Medical Journal Armed Forces India*, **74**, 313-320. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2018.03.005>
- [36] Christopherson, G.T. and Nesti, L.J. (2011) Stem Cell Applications in Military Medicine. *Stem Cell Research & Therapy*, **2**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/scrt81>
- [37] Yamanaka, S. (2020) Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy-Promise and Challenges. *Cell Stem Cell*, **27**, 523-531. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.09.014>
- [38] Liu, S.Y., Song, J.C., Mao, H.D., *et al.* (2020) Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Heat Stroke in China. *Military Medical Research*, **7**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s40779-019-0229-2>
- [39] Riemenschneider, K., Liu, J. and Powers, J.G. (2018) Skin Cancer in the Military: A Systematic Review of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer Incidence, Prevention, and Screening among Active Duty and Veteran Personnel. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **78**, 1185-1192. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.062>
- [40] Zhang, R., Ran, H.H., Cai, L.L., *et al.* (2014) Simulated Microgravity-Induced Mitochondrial Dysfunction in Rat Cerebral Arteries. *FASEB Journal*, **28**, 2715-2724. <https://doi.org/10.1096/fj.13-245654>
- [41] Zhang, R., Jiang, M., Zhang, J., *et al.* (2020) Regulation of the Cerebrovascular Smooth Muscle Cell Phenotype by Mitochondrial Oxidative Injury and Endoplasmic Reticulum Stress in Simulated Microgravity Rats via the PERK-EIF-2alpha-ATF4-CHOP Pathway. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Basis of Disease*, **1866**, Article ID: 165799. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165799>
- [42] Yao, Y.M. and Zhang, H. (2019) Better Therapy for Combat Injury. *Military Medical Research*, **6**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s40779-019-0214-9>
- [43] Greene, M. and Master, Z. (2018) Ethical Issues of Using CRISPR Technologies for Research on Military Enhancement. *Journal of Bioethical Inquiry*, **15**, 327-335. <https://doi.org/10.1007/s11673-018-9865-6>
- [44] Gao, C. (2018) The Future of CRISPR Technologies in Agriculture. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 275-276. <https://doi.org/10.1038/nrm.2018.2>
- [45] Gracheva, E.O., Ingolia, N.T., Kelly, Y.M., *et al.* (2010) Molecular Basis of Infrared Detection by Snakes. *Nature*, **464**, 1006-1011. <https://doi.org/10.1038/nature08943>
- [46] Betapudi, V., Goswami, R., Silayeva, L., *et al.* (2020) Gene Therapy Delivering a Paraoxonase 1 Variant Offers Long-Term Prophylactic Protection against Nerve Agents in Mice. *Science Translational Medicine*, **12**, eaay0356. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay0356>
- [47] Redmond, C., Pearce, M.J., Manchee, R.J., *et al.* (1998) Deadly Relic of the Great War. *Nature*, **393**, 747-748. <https://doi.org/10.1038/31612>