

· 专题:双清论坛“虚拟生理人体与医学应用” ·

虚拟生理人体建模与仿真关键技术研究进展*

赵沁平^{1,2**} 李 帅^{1,2} 宋 震² 潘俊君^{1,2}

1. 北京航空航天大学 虚拟现实技术与系统国家重点实验室,北京 100191

2. 鹏城实验室 虚拟现实院士工作室,深圳 518055

[摘要] 本文总结了我国虚拟生理人体研究及医学应用所面临的重大机遇与挑战,围绕医学、基础生物学、数学、物理与计算机等多学科在虚拟生理人体领域的交叉研究,对多维度生理学与病理学信号数据的定量获取、器官生理与药理微观尺度建模、器官几何物理与宏观生理建模仿真、基于虚拟生理人体的医疗器械研发应用等方面所取得的主要进展和成就进行了综述,在此基础上,凝炼了该领域未来5~10年的重大关键科学问题,探讨了相关前沿研究方向的发展目标,提出了科学基金的资助战略建议。

[关键词] 虚拟生理人体;建模与仿真;数字孪生;转化医学

高水平医疗是健康中国的基础和保障,推进健康中国战略,要充分发挥科技创新和信息化的引领支撑作用。传统依靠实体患者的外科医生技能培养模式,以大量动物实验、志愿受试者为实验载体的新药新器械研发模式,难以满足“全民健康”所需的个性化精准治疗要求;虚拟生理人体是通过多尺度几何、物理、生化、生理建模,构建的数字化人体,是未来基础与临床医学研究的新兴实验手段和工具,可为疾病自然病程推演,手术方案预演,新药研发等关键健康问题提供有力的支撑平台和解决途径。

由于人体构造的复杂性和人类认知的局限性和渐进性,虚拟生理人体构建存在许多基础性、系统性的科学问题,涉及信息、医学、生化、生命等多个学科,亟需制定一个统一、长远的“虚拟生理人体”研究计划,组织国内多学科交叉团队,开展系统、持久的原始创新研究,最终惠及患者,造福人类。

1 虚拟生理人体研究面临的机遇与挑战

1.1 医疗健康产业发展的重大机遇

探究人体自身的奥秘,解密人体疾病的产生与演化,进而对人体疾病进行精准治疗,是关系人类生



赵沁平 北京航空航天大学教授,中国工程院院士。长期从事虚拟现实技术、人工智能等方向的科学技术研究。主持完成了国家自然科学基金重大项目、国家高技术研究发展计划、国防预研等20余项国家科技计划项目。主持研制的实时三维图形平台获2010年国家科技进步奖一等奖,视频图像内容驱动的虚拟场景生成技术

获2014年国家技术发明奖二等奖。组织开发了战术指挥模拟训练系统、虚实融合的飞机驾驶舱设计评估系统、北京奥运会开幕式节目创意仿真与流程监控系统 and 建国60周年国庆阅兵方案三维推演和决策系统等虚拟现实应用系统。发表学术论文200余篇,获国家发明专利授权60余项,出版专著4部。

命与健康的重大医学问题,也是国家高度重视的重大战略目标。“健康中国”国家战略对高水平医学转化研究、精准临床诊疗、高质量医学教育提出了新的要求。2017年10月,习近平总书记在十九大报告中作出了实施健康中国战略的重大决策部署;2019年7月,国务院印发的《国务院关于实施健康中国行动的意见》和《健康中国行动(2019—2030年)》中强调:要健全支撑体系,加强科技支撑,创新服务模式,开展一批影响健康因素和疑难重症诊疗攻关重大课题研究,并结合国家科技重大专项、重点研发计划,

收稿日期:2021-12-28;修回日期:2022-03-01

* 本文根据第296期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者,Email:zhaqp@buaa.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(61190120)资助。

加强科技攻关,对各项行动给予支持。

随着信息科学、生物医学、数字医学、数学、物理等学科的多维度、深层次交叉融合,转化医学得到了快速发展,并成为当今最为活跃的前沿研究领域之一。特别地,虚拟现实技术和人体多模态数据获取技术的发展,使得人类使用和处理信息的手段不断丰富,计算对象已逐渐扩展到微观尺度人体构成单元的物理、化学、生理特征,进而拓展到人的智能行为特征,为构建面向医疗应用的人体数字孪生提供了全新的技术手段和数据支撑,并为疾病诊断、医学治疗和药物研发技术突破带来了重要机遇。

1.2 人体数字孪生的研究现状与发展趋势

模拟仿真人体器官及人体,用于医学和医学人才培养,一直是科技界和医学界的目标。人体模拟仿真已有两三千年的历史,经历了实物仿真、实物+机电仿真,到现在的虚拟人体仿真,对医学的支撑功能不断提升。随着人工智能、虚拟现实等新兴信息技术的快速发展,对医学研究的创新产生着越来越深刻的影响。虚拟人体经历了“虚拟可视人”和“虚拟物理人”两个研究阶段,目前开始进入“虚拟生理人”阶段。

2020年11月10日,世界经济论坛和*Scientific American*杂志共同发布了“2020年十大新兴技术”报告,其中3项技术与虚拟生理人体密切相关。虚拟生理人体需对细胞、组织、器官的生理现象、致病机理进行建模研究。当前,虚拟生理人体的研究大都集中在人体某一器官的某种生理现象或生理特征上。例如:奥克兰大学、牛津大学和加州大学圣地亚哥分校研究了心脏数字模型,该模型涵盖了心脏的解剖学特性以及细胞和组织特征,能够呈现心脏在正常和病态条件下的电激活和新陈代谢等生理功能。英国、美国和新西兰联合研究了人体肺的数字模型,包括肺部气体的运转、交换,肺血流量和软组织机制等。2012—2017年,国家自然科学基金委员会批准的重大项目“可交互人体数字器官与虚拟手术研究”,由北京航空航天大学虚拟现实技术与系统国家重点实验室牵头,联合陆军军医大学、南方医科大学、上海交通大学和北京协和医院组成多学科交叉团队开展了研究。该项目在人体器官几何、物理、生理特性的一致表示模型及相互作用机制,力觉和运动感相结合的虚拟介入手术人机交互机制,特征驱动的海量医学数据多尺度分析方法,基于运动分析和力觉测量的手术行为特征分析与建模方法等一系列关键技术取得了系列创新,建立了人体

器官仿真建模与虚拟手术理论体系,研发了具有个性化手术规划功能的心血管介入手术仿真系统。鹏城实验室建立了多尺度、多物理态虚拟生理心脏模型,基于虚拟心脏模型对窦房结起搏机制以及多种疾病机理进行了解读,并实现了虚拟药物试验。

“虚拟生理人体”和美国、欧盟的“脑计划”具有同等重大的意义。未来十年,基于虚拟生理人体的建模和仿真将对生命科学和医药领域的转化医学研究产生颠覆性影响:

(1) 通过“解码”人体器官,对生理、病理等现象进行研究,可加深对人和生命过程的认知深度;

(2) 进行病体个性化临床手术方案规划、预演、评价和优化,将提高手术的精准性、成功率,降低手术风险,对手术医疗产生跨越式影响;

(3) 辅助病理过程和药物作用的研究,用于药物虚拟临床试验,模拟不同患者群体的给药剂量,从而预测毒副作用,加速新医药的研发等(成功研发一种药物平均需要14年,投入14亿美元;新药的失败率为90%);

(4) 结合医学成像、手术仿真验证和手术导航等,缩短国产医疗器械研发周期,提高产品质量,为我国医疗器械的创新提供新型实验靶场;

(5) 推动临床评估、医疗培训、康复干预、运动保健等一系列健康和医学应用的变革式发展。

1.3 人体数字孪生研究所面临的关键难点与挑战

在微观层面,随着各种人体影像和数据采集设备的发展,我们对人体有了更为深刻的了解。然而,当前很多生理病理现象的细胞分子机制仍不清楚,如何进一步创新数据获取机制,并分析挖掘海量信息、从微观和系统角度认识、理解,进而模拟人体生理病理特征与现象是充满重大科学问题的领域。

在宏观层面,人体是包含多种生理功能系统和众多器官的复杂体系。目前研究基本限于单一器官,或微观、宏观单一尺度。未来,将由单器官向多器官生理系统、单尺度向多尺度衔接的方向发展,其数据量与问题复杂程度都将呈几何级增长。

综上,虚拟人体从分子、细胞、组织、器官、生理系统到整个人体,是一个复杂的多尺度分层系统,且具有 10^{-12} 米至米级的空间尺度和 10^{-6} 秒至年的生存期跨度。因此,探究多尺度多模态人体构成单元和要素的生理生化机制,解决其建模,及跨尺度演化仿真问题,构建具有逼真几何形态、动态物理行为、生理/病理自主演化特性的个性化虚拟生理人体孪生,是具有巨大挑战性,也必然会产生颠覆性影响的

重大科学问题。

2 虚拟生理人体相关技术的研究进展

2.1 多维度生理学与病理学信号数据的定量获取

目前大量的生理学及病理学测量往往是离体的数据,即:器官、细胞或组织在脱离活体的情况下,利用检测设备检测其生理信号,从而实现对离体组织具体且针对性的研究。然而,考虑到人体是一个复杂的生命系统,各个系统分支上涉及多种细胞、组织和器官,而这些细胞、组织和器官本身都有着复杂的运作机制,各个分支之间又存在物质交换和信息交流,相互紧密关联与影响,因此,在体电生理信号的研究就尤为重要。Wang 等人^[1]提出了一种具有新型柔性干电极的多通道可重构脑电图采集系统。这种新型电极旨在克服传统湿电极的局限性,如皮肤刺激、皮肤准备和导电凝胶要求。他们同时发明了一种基于模拟前端 ADS1299 的便携式可重构 8 通道脑电采集系统。实验表明,新型电极与湿电极取得了良好的结果。未来有望凭借新型电极和可编程增益放大器的高质量传感能力获得心电图(ECG)和肌电图(EMG)等生理信号。Rai 等人^[2]提出了一种低成本的 EEG 系统的设计,可以获取用于关键神经精神病学研究的 EEG 信号。基于高精度的信号采集设备及系统,研究人员可以在各种应用场景下测量和分析各类人体电生理信号。除此而外,基于刺激(如 DBS/TMS/tDCS/tACS/TUS 等)的 BCI 具有神经调控的功效,可用于帕金森疾病、癫痫、轻度认知障碍、阿尔茨海默病、焦虑障碍、抑郁障碍、创伤后应激障碍和强迫症等疾病的治疗康复^[3]。这些研究都对虚拟人体中生理信号的测量和分析,以及各类应用场景具有重要的参考意义。

在基于虚拟人体生理生化特征建模的过程中,对脑电、肌电的定量化分析及应用也是关键一环。通过设计和完成基于脑电指令、肌电神经信号的解码,准确获取人体心理生理层面的意图,对真实人体的生理建模,构建数字化人体具有重要意义。对脑电、肌电等信号进行定量化分析主要包括对信号的

时域、频域特征的提取及可视化。此外,研究不同数据源之间的异构性及耦合关系,进行高效、动态、联合的解码分析,明确人体器官生理建模过程中具有时空辨识度的敏感因子及特征指标,基于多生理域信息的采集和联合建模方法,建立多维度、多尺度的电生理响应模型也是定量化分析的重点。中山大学吴万庆教授^[4]团队研制了一套可实时获取多生理信号的可穿戴生物反馈系统,采用三角测定原理,融合心理量表、心率变异性特征值及皮质醇指标,探索了心理—生理状态变化的内在一外显症状结构特征,提出了基于心率变异性特征值的心理应激指数(MSI)量化模型,为可穿戴设备提供新的感知通道,实现对个体化应激水平高可靠性的一致性定量度量。此外,基于运动想象脑信号特征的脑机接口系统还可用于运动障碍康复训练、假肢和轮椅控制等。意大利 PERCRO 实验室^[5]通过基于运动想象的脑机接口设备触发上肢机器人外骨骼,辅助患者进行抓握和释放,从而帮助患者进行肢体康复,如图 1 所示。Duschau-Wicke 等人^[6]提出了一种人机协作步态康复训练策略,允许患者根据自身的步态节奏来实时调整步态训练的参考轨迹,提高受试者康复训练积极性。

2.2 器官生理与药理微观尺度建模

人体由多种细胞构成,目前已知人体细胞种类约 200 种,而且同类和异类细胞之间还存在复杂的相互作用。因此,仅仅依靠单一学科,研究人员无法全面掌握细胞间的复杂相互作用机制,以及如何通过细胞耦合实现组织和器官层面的生命功能。目前,如何建立人体构成单元在生理生化层面的微观尺度计算模型,已成为主流研究方向之一。

近年来,计算细胞生物学已在亚细胞尺度对多种重要细胞功能和现象进行了精细建模。信号转导通路模型进展迅速,为细胞的生物学功能理解提供了必要的工具,为研究特定信息分子与包膜受体结合诱发细胞特定应答反应以及调控机制奠定了基础^[7]。线粒体参与细胞分化、细胞信息传递和细胞

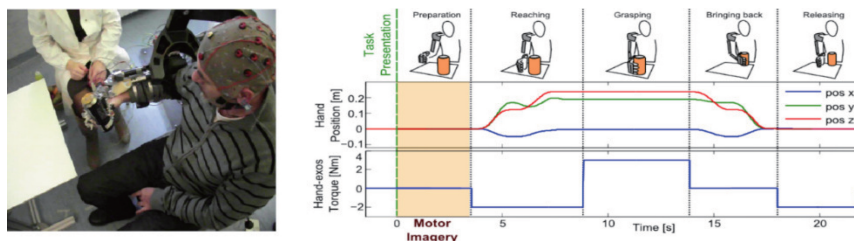


图 1 基于脑机接口与运动想象技术的外骨骼设备可帮助患者进行肢体康复^[5]

凋亡等过程。Balaban 等人提出了线粒体计算模型^[8],实现对线粒体动力学、能量代谢、生化合成、氧化还原控制/信号传递和细胞凋亡等行为的定性和定量仿真,为理解线粒体功能提供了理论基础。心脏电生理模型目前已实现从亚细胞纳米级到整个器官的精细仿真,为阐释心律失常、心脏衰竭等突发性心脏病机制提供了重要的理论和技术支撑^[9]。在细胞生物学中,胞外信号通常被转化为胞内钙信号,因此钙离子也被称为第二信使^[10]。多种细胞数学模型被用于解释细胞内钙动力学调控机制和特征现象,如钙火花、钙波、钙震荡^[9, 11]。其中钙火花在实验发现之前,就已被 Stern 等人提出的局部控制模型预测^[12]。免疫系统方面,数学计算建模以集成的方式探测不同免疫学成分的各种贡献。一些简单模型已成功应用于慢性感染的研究,例如 HIV 和丙型肝炎病毒(HCV)。类似的模型已被应用于研究结核分枝杆菌和疟疾感染的动态过程、癌症与免疫反应之间的相互作用、药物对金黄色葡萄球菌感染的影响等^[13]。在细胞周期方面,现有模型证实细胞周期中已知的相互作用可以产生振荡并可预测滞后等行为^[14]。平滑肌和骨骼肌方面,已开发出不同的生理和病理条件下的生物物理模型,采用有限弹性理论来建立骨骼肌的 3D 连续模型,且内在激活机制也被包含在内^[15]。

药物与人体构成单元的多尺度交互与响应计算模型被认为是可以极大推动药物研发、毒性检测以及药物监管的有效工具。特别是新型高通量技术的发展开辟了在不同分子水平上深入表征患者组织的机会,并引发了医学向个性化治疗的范式转变。计算分析在整合各种基因组数据和了解细胞对药物的反应方面起着关键作用^[16]。基于这些数据,可以构建分子模型,将药物靶向受体分子的已知下游效应结合起来,并预测最佳治疗决策。其中,分子通路信息的资源为构建模型相互作用图奠定了基础,突出了有助于识别预测疾病模式的网络分析概念,并引入了动力学建模的基本概念。

目前,人体构成单元的药物响应模型已取得了长足的进步和发展:如药物性肝损伤的计算模型,可以模拟从化合物给药到肝损伤和再生进展的相互作用机制和事件^[17];线粒体毒性模型,可以描述生物相互作用,对体外和体内条件之间关键差异的影响进行理论阐释^[18];胆汁酸毒性模型,可以从理论上解释一个被广泛接受的总体机制,正在被越来越多地用于识别可能会强烈影响毒性的测量值^[19];先天免疫反应模型,如图 2 所示,可以说明时间序列数据的重要性,特别是在存在正反馈和负反馈循环的情况,或者需要来自不同动物物种的数据以理解人体免疫功能的情况下^[20]。

同时,此类计算模型也正受到药物审批监管机构的高度重视。例如,美国 FDA 在 2013 年底启动了 Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA)项目,旨在建立临床前药物心血管危险性评估的新体系和新标准,其最终的目标是修改指南,提高临床前药物筛选的精准性和有效性,同时让绝大多数新药可以免于做 QT 人体临床试验,达到降低新药研发费用的目的^[21]。2018 年,美国 FDA 进一步扩展了 CiPA 项目,引入致心律失常风险预测计算模型,评估 CiPA 开发进展^[22]。总体来说,药物与人体构成单元的多尺度交互与响应的计算模型有望改善新药的研发。

2.3 器官几何物理与宏观生理建模仿真

理想的人体虚拟孪生应该能够同真实人体进行交互,并能够根据外界刺激或者干预因素进行演化,从而模拟手术干预的结果,药物的安全性和效能以及某些疾病的自然病程变化,为疾病的发病机制研究,手术安全性评估和新药研发提供快捷、稳定和可信的基础平台。

近年来,多尺度(Multiscale)、多物理场(Multiphysics)、生物物理(Biophysics)模型与人工智能相结合的研究,取得了巨大进展。人工智能方法与生物物理模拟方法具有互补性。人工智能是非常有效的统计分析,参数估计和概率方法。生物物

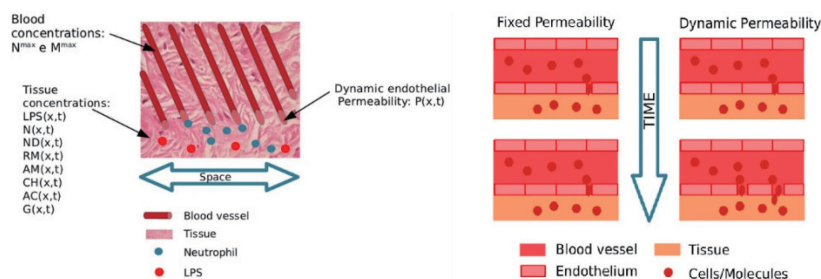


图 2 先天免疫系统的微观计算模型^[20]

理学可以帮助解释使用人工智能发现的统计关系，生成数据并整合已有的医学知识。Serment 等人^[23]认为，数据驱动方法与生物物理模型结合在以下四个方面具有价值：

(1) 生物物理模型用于生成自动标记的合成数据集。如图 3 所示,Prakosa 等人^[24]基于心脏机电模型和真实临床 4D 图像序列合成了心脏图像时间序列。Duchateau 等人^[25]提出了一个基于真实健康数据序列合成病理性心脏序列的管道方案。Heimann 等人^[26]利用辨别学习方法来定位 x 射线图像中的经食管超声心动图传感器。

(2) 人工智能算法用于学习生物物理模型方程。基于物理信息的神经网络可以通过限制深度学习网络的输出来使训练出来的神经网络遵循物理规律,从而使生物物理模型与数据驱动算法相协调。如 Kissas 等人^[27]采用了机器学习的方法来预测动脉血压。Itu 等人^[28]采用了机器学习模型来预测血流储备分数。机器学习算法与物理模型计算相比,平均执行时间减少了 80 倍,准确率达到了 83.2%。

(3) 人工智能算法用于个性化生物物理模型。数字孪生的一个重要意义在于产生病人定制化的计算模型,以模拟患者的解剖学和生理特征。而只有少数个性化的特定参数需要从患者身上获取,大部分预存的生理知识则需要从数据库中学习。Alawad 等人^[29]建立了一个数据驱动模型,该模型根据 12 导联心电图定位心室激活的来源。Giffard-Roisin 等人^[30]使用迁移学习的方法从模拟结果中获取定制化的心脏电生理成像数据,用于心脏再同步治疗。Gholami 等人^[31]建立了一个将医学

图像分析与生物物理模型相耦合的框架,称之为 SIBIA (Scalable Integrated Biophysics-based Image Analysis)。

(4) 人工智能技术用于加速生物物理模型的计算。生物物理模型的计算通常需要很高的成本,这将必然限制模型在临床医学上的应用。通过人工智能算法可以加速模型的计算。Meister 等人^[32]建立了一套基于深度学习加速有限元法的模型,用于生物力学中复杂软组织变形的计算。

完善的器官模型应当能够同时解释多尺度结构和多物理现象。Kariya 等人^[33]建立了一个多尺度多物理场的病人定制化的先天性心脏病心脏模型,用于围手术期病人状态预测。Quarteroni 等人^[34]建立了一个多尺度多物理场心脏模型。Hao 等人^[35]针对主动脉肿瘤生长问题,采用任意欧拉拉格朗日法(ALE)与有限元法(FEM)建立了一个多尺度流固耦合模型,以定量预测心血管环境中的动脉瘤风险。

生理/病理动态机能行为的自主演化是虚拟生化生理人仿真的关键步骤。人体虚拟仿真平台应该能够根据疾病、药物的本质机理去自然演化。Glass 等人^[36]指出,能够被数学模型清晰阐述的机理并不足够完成细胞或者更大尺度上生理模型的构建,因为随机刺激影响、多反馈回路是保证动态演化仿真逼真性、稳定性的关键因素。早期,Wessel 等人^[37]采用回归方法研究了简化数学模型与整体复杂度的关系;Corrado 等^[38]通过比较特定节点属性与周围属性均值的偏离程度描述了不确定性;Buchner 等^[39]

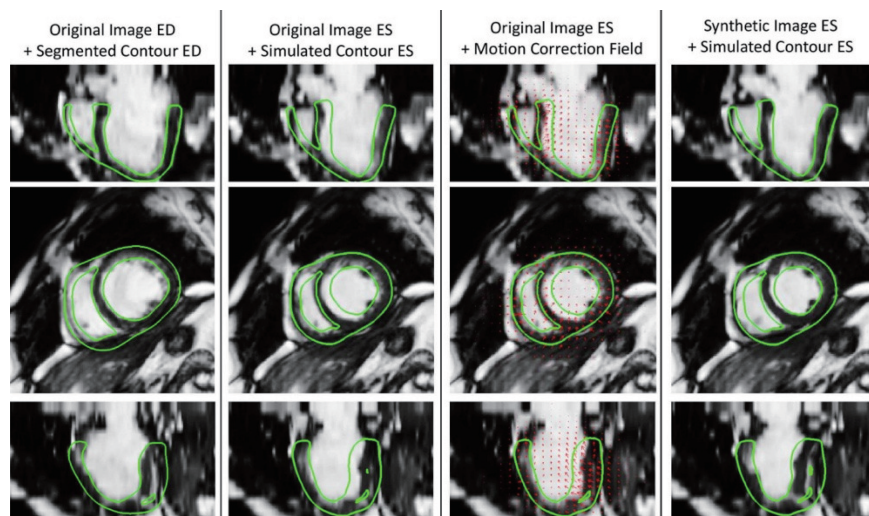


图 3 基于心脏机电模型和真实临床 4D 图像序列合成心脏图像序列^[24]

使用随机方法研究了呼吸回路和心率之间的双向耦合。这些早期模型对整体不确定性的描述较为简单,后续构建的可动态演化模型时的方法逐步多元化。Cheffer 等人^[40]使用数值模型表示常见心脏行为,又采用三个不对称且双向连接的振荡器表示窦房结(SA)、房室结(AV)和希浦系统(HP)之间的电信号传导时的随机耦合变量。Bogdan 等^[41]使用了神经形态硬件(SpiNNaker)模拟小脑模型的运行。Amuzescu 等人^[42]在 CiPA 范式框架下,通过大量电流、电压、Ca⁺动力学实验推导了一个均衡模型。Regazzoni 等^[43]为了构建高保真的心肌细胞模型,在细胞几种简单的生理和病理机制下,通过神经网络训练了一个 2 000 多变量的模型,并为此构建了一种降阶模型学习方法(ROM, Reduced Order Model)。Yang 等人^[44]构造的 ProEGAN-MS 模型通过 GAN 实现了心电信号的补足。Vaskovsky 等人^[45]集合电子病历、临床数据、公开信息,用 Entity、Role、Participation 和 Act 四个属性类,以及两个用于描述关系的附加类:Role Link 和 Act Relationship 构建了生化反应消息库。这种方法与逻辑符号主义理论^[46]的运算方式类似,也可以具有自主演化的能力。

Cardone-Noott 等人^[47]从计算机断层扫描图像(CTA)生成了多尺度详细的心室解剖模型,并添加了心房激动序列。Sanchez 等人^[48]通过分析心室模型参数与心室电信号变化之间的敏感性来构建心脏宏观模型。Zhu 等^[49]通过 Bordas 等人^[50]构建的有限元心室模型,在模型的心肌分割、局部特异性等物理属性上添加了约束,同时还通过分形树算法构建了 His-Purkinje 神经网络系统^[51],并为这个神经系统分形树添加了 DiFranNoble 细胞模型^[52,53]。对于虚拟人而言,器官、组织、细胞分离模型需要动态组织起来,发挥协同作用,这也是建模的一个难点。Thielel 等^[54]对 28 个器官构建了 Recon3D 基础模型。该模型涵盖了 10 个代谢组学数据,3 288 个反应框架、13 543 个代谢反应、12 890 个蛋白结构、1 675 个基因组数据。Barbiero 等^[55]通过多个 GNN 块分别表示 DNA 转录层、细胞层、器官层、外指标层,结合临床记录,对 GNN 块进行了生理上的解释。

在生理/病理动态机能行为增强可观与实时显示方面,Segars 等^[56]提出了 4D NCAT 的新投影算法,将原本较为粗糙的解剖学模型细化。Tomasia 等人^[57]为了取得更实时的显示效果,用电压、电容、电阻等取代血液的血压、弹性、阻力属性,从而使得模拟计算过程大大简化。Lin 等^[58]提出了一种中和

生理精度和渲染计算量的方法,实现了显示质量和渲染速度的同步提升。

生理/病理自主演化准确性能够在真实人体上得以验证,是虚拟生理人体模型在医学领域应用的前提。人体生理孪生效用的定量评价评价虚拟生理人体对外界刺激产生的效应与真实人体的一致性至关重要。生理人体的效用评价需要具体体现在以下几个方面:

(1) 生理指标可量化。可以基于人与动物生理系统的相似性,通过动物实验生理机能变化来确定需要量化的指标。Connell 等人^[59]研究了人类血液和小鼠血液的病理学特征,分析了网织红细胞、外周血中性粒细胞、血小板、骨髓淋巴细胞在血液含量以及形态的差异,从而扩展了对跨物种转化的致病机制和疗法的了解。Ueda 等人^[60]分析了恒河猴和猫与人类心脏在分子、组织病理学和遗传方面的差异,基于此研究了肥厚型心肌病的病理学模型。

(2) 生理特性可感知。为了实现真实人与虚拟生理人在生理状态上的实时同步,需要有低介入性的信息采集手段,实时感知人体的生理状态的变化。通过可穿戴设备可以进行心电、肌电、呼吸、血氧、心律、血压、体温以及体脂等生理信号的实时采集和传输。Jiang 等人^[61]开发了一种基于聚砜中空纤维(PHF)的三维“流通”装置,可实时地精确监测人肺癌细胞 NO 释放过程,从而更好地了解与 NO 增加或抑制相关的病理事件。Imani 等人^[62]实现了一种可穿戴的皮肤混合传感系统,可同时实时监测生化(乳酸)和电生理信号(心电图)。Cao 等人^[63]提出了一种基于结构转换适体的生物传感器,能够在体外和体内定量和实时地动态检测促炎细胞因子。Ni 等人^[64]开发了一种基于分子信标的高灵敏度电化学适体传感器,能够实时地检测血清中的血管内皮生长因子(VEGF)。Kliment 等人^[65]基于共振波导光栅(RWG)的无标记光学生物传感器技术,实现了对单个或多个受体刺激后原代人类 B 细胞的整体细胞反应的实时测量。

(3) 生理反应可验证。Shahmohammadi^[66]等人提出了一种 2 自由度的闭环心血管系统模型,从而实时模拟了第一心音和第二心音的产生。Morton 等人^[67]提出了一种基于人体生理特征的呼吸模型,通过低呼气末气道正压预测高呼气末气道正压。Maldonado 等人^[68]针对非酒精性脂肪肝致病原因不明确的问题,提出了一种多尺度全系统的肝脏代谢模型,用来模拟肝脏对单糖的运输和代谢。

2.4 基于虚拟生理人体的医疗器械研发

新的医疗器械研发往往关注人体某一特定部位或者特定环境,虚拟生理人体需要对这一特定部位或者特定生理环境进行定制化的建模。这就需要获取人体的个性化医学影像数据进行三维模型重建,获取器官的材质参数,如杨氏模量和泊松比等。如果进行生理层面的仿真,还需要在细胞尺度上对生理信号等进行数据采样^[69]。在真实的应用场景中,还对实时性、鲁棒性和精确度等方面有不同的要求。目前,虚拟生理人体作为医疗器械研发的“靶场实验环境”能应用到多个领域,比如针对心脏运动电信号的建模^[70];对多材质,大变形的柔体器官建模^[71];Wu 等人^[72]提出了一个模拟血栓形成和生长的时空数学模型,并通过对血流的建模来确定血栓发生的位置;从人体器官运动获取器官材质参数^[73]等;基于虚拟生理人体的手术技能训练^[74]以及术前手术规划和预演^[75],如图 4 所示。这些“靶场环境”的应用可以大大减少耗时、耗力、昂贵的实物实验,从而提高学习和验证的效率。而如何快速、动态地构建这些“靶场环境”是未来的研究热点。

新的医疗器械在设计和验证时需要在真实人体上进行分阶段临床试验,该过程往往为受试者带来极大的安全隐患。通过构建虚拟生理生化病人来一定程度上代替真实的病人进行新型医疗技术的验证和评估,是未来研究的重要趋势之一。Arts 等^[76]对 eoSim®腹腔镜模拟器进行了可信性验证,针对该模拟器的套装转移、囊肿剥离和软管结扎三个基本操作训练,通过操作考核指标证明了该模拟器的有效性。新的评估方法也不断被研究并提出,具有代表性的是计算机辅助的新型评估体系(OCASE)。该方法将计算机数据与手术模拟器相结合,同时实现手术技能培训和训练效果考核^[77]。此外,生理信号

可以用于虚拟实验与真实实验的相似度的定量评估。在虚拟现实实验中,通常使用生理检测的方法来实时监测心理负荷变化^[78],使用 EEG、fNIRS、EDA 或心脏信号等来代表心理负荷^[79]。通过对比虚拟实验与真实实验中的心理负荷变化,可以量化二者的相似度。

3 虚拟生理人体的发展目标和方略

3.1 发展目标

虚拟生理人体的发展目标是:以具有生理生化特征的可交互、可演化虚拟生理人体及其医学应用研究为核心目标,突破多维度生理学与病理学信号数据的定量获取、器官生理与药理微观尺度建模、器官几何物理与宏观生理建模仿真、基于虚拟生理人体的医疗器械研发等方面的重大科学问题,在计算机为主的数字空间,构建具有逼真几何形态和物理/生理/病理行为、支持医学和健康应用的动态人体数字孪生,进而支撑人体生命过程探索、手术规划与手术导航,以及新型医疗器械、新药物研发、新手术方法等转化医学研究,抢占个性化、精准化、智能化医学技术发展的制高点。

3.2 科学问题

虚拟生理人体领域应着重围绕以下 7 个科学问题,通过多学科交叉开展原创性研究。

(1) 多维度生理学与病理学信号数据的定量获取问题:1) 在体化:目前大量的生理学及病理学测量往往是离体的数据,需进行生理及病理信号的精准在体测量;2) 量化:需对心律不齐类型和位置进行准确判定,对脑电及肌电信号进行量化分析。

(2) 微观尺度人体构成单元的生理生化特征建模问题:1) 数据采集:测量、获取微观尺度人体构成

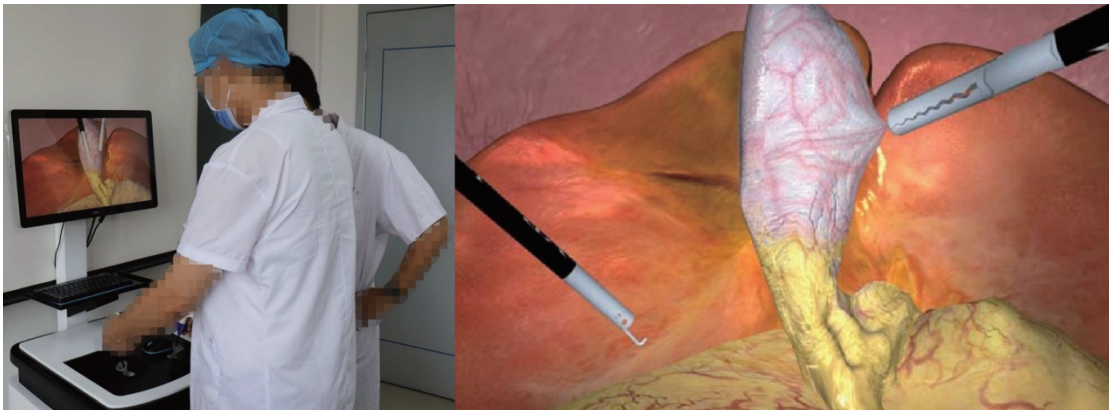


图 4 基于虚拟生理人体的手术技能训练^[74]

单元各种动静态数据;2)标准模型:建立相应的几何/物理/生理生化计算模型,发展标准模型的参数精确评估理论与方法;3)验证模型:优化并验证模型,评估模型预测与真实人体生理的仿真匹配程度。

(3)药物与人体构成单元的多尺度交互与响应问题:1)药物靶点筛选:结合基础实验、理论以及计算建模方法开展药物靶点的筛选;2)交互与响应:开展药物与人体构成单元的交互与响应的多尺度建模仿真;3)药效验证:通过虚拟仿真结果辅助开展安全可靠的药物药效验证。

(4)多尺度、多维度人体器官生理孪生的高效混合建模问题:1)混合建模:人体器官活性机能的机理难以单纯用数理方式进行描述,需基于数学模型、大数据分析和知识图谱推理,对其进行混合建模;2)虚实映射:需在生理机制认知和未来应用之间进行最大化公约来适度超前地确定属性映射的维度、粒度;3)关联表征:使计算机能够对这些数据进行内蕴特征提取、有机融合、随机访存、并保证在生理机能跨尺度交互作用时实时联动更新。

(5)生理/病理动态机能行为的自主演化与可交互仿真问题:1)可计算:在保证应用精度要求下进行因任务而异的可实时计算;2)可演化:突破传统的“脚本化”仿真局限来自动适应生理/病理演化过程;3)可交互:诊疗交互操作具有不确定性,需进行多通道交互以及逼真增强呈现。

(6)人体生理孪生效用的定量评价问题:1)可感知:综合利用高通量、低介入的信息采集手段获取虚实对照数据;2)可评估:结合动物实验量化评估生理孪生的属性覆盖度和完备率;3)可验证:结合手术、非侵入成像、药物筛选等实际应用进行评估验证。

(7)面向新概念医疗器械研发的虚拟生理人体靶场动态重构问题:1)靶场环境的动态重构:实现虚拟生理人体靶场环境的定制化动态重构;2)检测实验的可信性:保证医疗器械样机性能检测实验的可信性。

3.3 建议

(1)建议设立和“脑计划”平行的“虚拟人体重大科学计划”,并进一步调研国内外优势团队,组织开展基础科学问题和关键技术研究,持续支持5—10年,占领该领域的国际制高点;

(2)建议遵循“整体规划,分步实施”的原则,先期重点围绕心血管(循环)系统,包括心脏、血液构成和血管开展创新研究,构建虚拟生理心脑血管(循环)系统;选择运动(骨肌)系统和消化系统,对人体

新陈代谢、生长发育,以及病理演变过程开展研究,构建虚拟生理运动系统和虚拟生理消化系统。

4 结语

医疗、健康一直是国家高度重视的重大战略目标,充分发挥科技创新和信息化的引领支撑作用,对实现人民健康与经济社会协调发展起着重要作用。我国医疗事业发展面临着高水平外科医生培养的科技支撑手段不足、个性化精准治疗落后于需求、药物和新型医疗器械研发周期长、投入大、风险高等瓶颈问题,而这些问题的解决亟需建设虚拟生理人体这一新概念医疗信息基础设施。同时,由于人体构造的复杂性和人类认知的局限性、渐进性,构建虚拟生理人体仍存在许多基础性、系统性科学问题。近年来,得益于虚拟现实、医学、生命科学、高性能计算以及人工智能等技术的快速发展,已在多模态医学数据采集与分析处理、人体器官几何物理和宏观生理特征建模、复杂手术操作过程视觉一致交互仿真、个性化手术方案规划预演等方面取得了突破性进展。今后需进一步加强信息、医学、生化、生命等学科的密切交叉研究,围绕虚拟生理人体开展系统、持久的原始创新,赋能人体生命功能与疾病治疗的更加深入的定性定量研究与预测,推动临床精准诊疗、疾病机制研究、转化医学研究、药物研发等领域的变革式创新发展,从而为“健康中国”国家战略实施提供更加有力的科技支撑。

参 考 文 献

- [1] Wang ZY, Chen C, Li W, et al. A multichannel EEG acquisition system with novel Ag NWs/PDMS flexible dry electrodes. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual International Conference, 2018, 2018; 1299—1302.
- [2] Rai K, Thakur KK, Mane PK, et al. Designing low cost yet robust EEG acquisition system. 2019 IEEE International Symposium on Smart Electronic Systems (iSES) (Formerly iNiS). Rourkela, India. IEEE, 2019; 390—395.
- [3] 徐浩天, 龚安民, 丁鹏, 等. 基于脑磁图智能脑机交互关键技术. 生物医学工程学杂志, 2022, 39(1):198—206.
- [4] Wu WQ, Pirbhulal S, Zhang HY, et al. Quantitative assessment for self-tracking of acute stress based on triangulation principle in a wearable sensor system. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 2019, 23(2): 703—713.
- [5] Barsotti M, Leonardis D, Loconsole C, et al. A full upper limb robotic exoskeleton for reaching and grasping rehabilitation triggered by MI-BCI. 2015 IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR), 2015; 49—54.

- [6] Duschau-Wicke A, Zitzewitz J, Lünenburger L, et al. Patient-driven cooperative gait training with the rehabilitation robot lokomat. 4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering, 2009; 1616—1619.
- [7] Heinrich R, Neel BG, Rapoport TA. Mathematical models of protein kinase signal transduction. *Molecular Cell*, 2002, 9(5): 957—970.
- [8] Balaban RS. Modeling mitochondrial function. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2006, 291(6): C1107—C1113.
- [9] Qu ZL, Hu G, Garfinkel A, et al. Nonlinear and stochastic dynamics in the heart. *Physics Reports*, 2014, 543(2): 61—162.
- [10] Bootman MD, Berridge MJ. The elemental principles of calcium signaling. *Cell*, 1995, 83(5): 675—678.
- [11] Dupont G, Combettes L, Bird GS, et al. Calcium oscillations. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2011, 3(3): a004226.
- [12] Stern MD, Song LS, Cheng HP, et al. Local control models of cardiac excitation-contraction coupling. *Journal of General Physiology*, 1999, 113(3): 469—489.
- [13] Handel A, la Gruta NL, Thomas PG. Simulation modelling for immunologists. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(3): 186—195.
- [14] Ingolia NT, Murray AW. The ups and Downs of modeling the cell cycle. *Current Biology*, 2004, 14(18): R771—R777.
- [15] Dao TT, Tho MCHB. A systematic review of continuum modeling of skeletal muscles: current trends, limitations, and recommendations. *Applied Bionics and Biomechanics*, 2018, 2018: 7631818.
- [16] Herwig R. Computational modeling of drug response with applications to neuroscience. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2014, 16(4): 465—477.
- [17] Ellison CM, Enoch SJ, Cronin MT. A review of the use of in silico methods to predict the chemistry of molecular initiating events related to drug toxicity. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2011, 7(12): 1481—1495.
- [18] Bradshaw PC, Li JX, Samuels DC. A computational model of mitochondrial AZT metabolism. *The Biochemical Journal*, 2005, 392(Pt 2): 363—373.
- [19] Zheng XW, Ekins S, Raufman JP, et al. Computational models for drug inhibition of the human apical sodium-dependent bile acid transporter. *Molecular Pharmaceutics*, 2009, 6(5): 1591—1603.
- [20] Pigozzo AB, Macedo GC, Santos RW, et al. On the computational modeling of the innate immune system. *BMC Bioinformatics*, 2013, 14(Suppl 6): S7.
- [21] Colatsky T, Fermini B, Gintant G, et al. The comprehensive in vitro proarrhythmia assay (CiPA) initiative—update on progress. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 2016, 81: 15—20.
- [22] Li ZH, Mirams GR, Yoshinaga T, et al. General principles for the validation of proarrhythmia risk prediction models: an extension of the CiPA in silico strategy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 107(1): 102—111.
- [23] Sermesant M, Delingette H, Cochet H, et al. Applications of artificial intelligence in cardiovascular imaging. *Nature Reviews Cardiology*, 2021, 18(8): 600—609.
- [24] Prakosa A, Sermesant M, Delingette H, et al. Generation of synthetic but visually realistic time series of cardiac images combining a biophysical model and clinical images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2013, 32(1): 99—109.
- [25] Duchateau N, Sermesant M, Delingette H, et al. Model-based generation of large databases of cardiac images; synthesis of pathological cine MR sequences from real healthy cases. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2018, 37(3): 755—766.
- [26] Heimann T, Mountney P, John M, et al. Real-time ultrasound transducer localization in fluoroscopy images by transfer learning from synthetic training data. *Medical Image Analysis*, 2014, 18(8): 1320—1328.
- [27] Kissas G, Yang YB, Hwuang E, et al. Machine learning in cardiovascular flows modeling: predicting arterial blood pressure from non-invasive 4D flow MRI data using physics-informed neural networks. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 2020, 358: 112623.
- [28] Itu L, Rapaka S, Passerini T, et al. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md; 1985)*, 2016, 121(1): 42—52.
- [29] Alawad M, Wang LW. Learning domain shift in simulated and clinical data; localizing the origin of ventricular activation from 12-lead electrocardiograms. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2019, 38(5): 1172—1184.
- [30] Giffard-Roisin S, Delingette H, Jackson T, et al. Transfer learning from simulations on a reference anatomy for ECGI in personalized cardiac resynchronization therapy. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 2019, 66(2): 343—353.
- [31] Gholami A, Mang A, Scheufele K, et al. A framework for scalable biophysics-based image analysis. *SC '17: Proceedings of the International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis*. 2017; 1—13.
- [32] Meister F, Passerini T, Mihalef V, et al. Deep learning acceleration of Total Lagrangian Explicit Dynamics for soft tissue mechanics. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 2020, 358: 112628.
- [33] Kariya T, Washio T, Okada JI, et al. Personalized perioperative multi-scale, multi-physics heart simulation of double outlet right ventricle. *Annals of Biomedical Engineering*, 2020, 48(6): 1740—1750.
- [34] Quarteroni A, Lassila T, Rossi S, et al. Integrated Heart—Coupling multiscale and multiphysics models for the simulation of the cardiac function. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 2017, 314: 345—407.
- [35] Hao WR, Sun PT, Xu JC, et al. Multiscale and monolithic arbitrary Lagrangian-Eulerian finite element method for a hemodynamic fluid-structure interaction problem involving aneurysms. *Journal of Computational Physics*, 2021, 433: 110181.

- [36] Glass L. Introduction to controversial topics in nonlinear science: is the normal heart rate chaotic?. 2009, 19(2): 028501.
- [37] Wessel N, Riedl M, Kurths J. Is the normal heart rate “chaotic” due to respiration? Chaos; an Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 2009, 19(2): 028508.
- [38] Corrado C, Razeghi O, Roney C, et al. Quantifying atrial anatomy uncertainty from clinical data and its impact on electro-physiology simulation predictions. Medical Image Analysis, 2020, 61: 101626.
- [39] Buchner T, Petelczyc M, Zebrowski JJ, et al. On the nature of heart rate variability in a breathing normal subject: a stochastic process analysis. Chaos (Woodbury, N Y), 2009, 19(2): 028504.
- [40] Cheffer A, Savi MA. Random effects inducing heart pathological dynamics; an approach based on mathematical models. Biosystems, 2020, 196: 104177.
- [41] Bogdan PA, Marcinnò B, Casellato C, et al. Towards a bio-inspired real-time neuromorphic cerebellum. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2021, 15: 622870.
- [42] Amuzescu B, Airini R, Epureanu FB, et al. Evolution of mathematical models of cardiomyocyte electrophysiology. Mathematical Biosciences, 2021, 334: 108567.
- [43] Regazzoni F, Dedè L, Quarteroni A. Machine learning of multiscale active force generation models for the efficient simulation of cardiac electromechanics. Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, 2020, 370: 113268.
- [44] Yang HX, Liu JH, Zhang LH, et al. ProEGAN-MS: a progressive growing generative adversarial networks for electrocardiogram generation. IEEE Access, 2021, 9: 52089—52100.
- [45] Vaskovsky AM, Chvanova MS, Rebezov MB. Creation of digital twins of neural network technology of personalization of food products for diabetics. 2020 4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and Their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR), 2020: 251—253.
- [46] Liu Y, Li QC, Wang KQ, et al. Effects of long-term fasting and confinement on the cardiovascular activity. Medical & Biological Engineering & Computing, 2021, 59(9): 1901—1915.
- [47] Cardone-Noot L, Bueno-Orovio A, Mincholè A, et al. Human ventricular activation sequence and the simulation of the electrocardiographic QRS complex and its variability in healthy and intraventricular block conditions. EP Europace, 2016, 18(suppl_4): iv4—iv15.
- [48] Sánchez C, D’Ambrosio G, Maffessanti F, et al. Sensitivity analysis of ventricular activation and electrocardiogram in tailored models of heart-failure patients. Medical & Biological Engineering & Computing, 2018, 56(3): 491—504.
- [49] Zhu HL, Jin L, Zhang JY, et al. Optimization of rabbit ventricular electrophysiological model and simulation of synthetic electrocardiogram. Journal of Mechanics in Medicine and Biology, 2021, 21(1): 2150001.
- [50] Bordas R, Gillow K, Lou Q, et al. Rabbit-specific ventricular model of cardiac electrophysiological function including specialized conduction system. Progress in Biophysics and Molecular Biology, 2011, 107(1): 90—100.
- [51] Sahli Costabal F, Hurtado DE, Kuhl E. Generating Purkinje networks in the human heart. Journal of Biomechanics, 2016, 49(12): 2455—2465.
- [52] DiFrancesco D, Noble D. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 1985, 307: 353—398.
- [53] Dutt RA, Jain R, Bangera S. An integrated simulation-based early clinical exposure module in cardiovascular physiology. Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 2020, 64: 147—154.
- [54] Thiele I, Sahoo S, Heinken A, et al. Personalized whole-body models integrate metabolism, physiology, and the gut microbiome. Molecular Systems Biology, 2020, 16(5): e8982.
- [55] Barbiero P, Viñas Torné R, Lió P. Graph representation forecasting of patient’s medical conditions: toward a digital twin. Frontiers in Genetics, 2021, 12: 652907.
- [56] Segars WP, Tsui BMW, Frey EC, et al. Extension of the 4D NCAT phantom to dynamic X-ray CT simulation. 2003 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record. Portland, OR, USA. IEEE, 2003: 3195—3199.
- [57] Tomasi J, Bars FL, Shao C, et al. Patient-specific and real-time model of numerical simulation of the hemodynamics of type B aortic dissections. Medical Hypotheses, 2020, 135: 109477.
- [58] Lin DW, Johnson S, Hunt CA. Modeling liver physiology: combining fractals, imaging and animation. The 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. San Francisco, CA, USA. IEEE, 2004: 3120—3123.
- [59] O’Connell KE, Mikkola AM, Stepanek AM, et al. Practical murine hematopathology: a comparative review and implications for research. Comparative Medicine, 2015, 65(2): 96—113.
- [60] Ueda Y, Stern JA. A one health approach to hypertrophic cardiomyopathy. The Yale Journal of Biology and Medicine, 2017, 90(3): 433—448.
- [61] Jiang M, Wang CC, Zhang XR, et al. A cellular nitric oxide sensor based on porous hollow fiber with flow-through configuration. Biosensors and Bioelectronics, 2021, 191: 113442.
- [62] Imani S, Bandothkar AJ, Mohan AMV, et al. A wearable chemical-electrophysiological hybrid biosensing system for real-time health and fitness monitoring. Nature Communications, 2016, 7: 11650.
- [63] Cao CM, Jin RH, Wei H, et al. Adaptive *in vivo* device for theranostics of inflammation: real-time monitoring of interferon- γ and aspirin. Acta Biomaterialia, 2020, 101: 372—383.
- [64] Ni SN, Shen ZP, Zhang PF, et al. Enhanced performance of an electrochemical aptasensor for real-time detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) by nanofabrication and ratiometric measurement. Analytica Chimica Acta, 2020, 1121: 74—82.
- [65] Kliment K, Szekacs I, Peter B, et al. Label-free real-time monitoring of the BCR-triggered activation of primary human B cells modulated by the simultaneous engagement of inhibitory receptors. Biosensors and Bioelectronics, 2021, 191: 113469.

- [66] Hao XJ, Hu FX, Gu Y, et al. Molecularly assembled graphdiyne with atomic sites for ultrafast and real-time detection of nitric oxide in cell assays. *Biosensors and Bioelectronics*, 2022, 195: 113630.
- [67] Morton SE, Dickson J, Chase JG, et al. A virtual patient model for mechanical ventilation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2018, 165: 77—87.
- [68] Maldonado EM, Fisher CP, Mazzatti DJ, et al. Multi-scale, whole-system models of liver metabolic adaptation to fat and sugar in non-alcoholic fatty liver disease. *Npj Systems Biology and Applications*, 2018, 4: 33.
- [69] Li S, Cui JH, Hao AM, et al. Design and evaluation of personalized percutaneous coronary intervention surgery simulation system. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 2021, 27(11): 4150—4160.
- [70] Zhang H, Holden AV, Kodama I, et al. Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2000, 279(1): H397—H421.
- [71] Li MC, Ferguson Z, Schneider T, et al. Incremental potential contact. *ACM Transactions on Graphics*, 2020, doi.org/10.1145/3386569.3392425.
- [72] Wu WT, Jamiolkowski MA, Wagner WR, et al. Multi-constituent simulation of Thrombus deposition. *Scientific Reports*, 2017, 7: 42720.
- [73] Sherman ZM, Howard MP, Lindquist BA, et al. Inverse methods for design of soft materials. *The Journal of Chemical Physics*, 2020, 152(14): 140902.
- [74] Pan JJ, Zhang LY, Yu P et al. Real-time vr simulation of laparoscopic cholecystectomy based on parallel position-based dynamics in gpu// 2020 IEEE Conference on Virtual Reality and 3D User Interfaces (VR), 2020:548—556.
- [75] Pan JJ, Li RY, Yu DF, et al. Augmented reality based surgical navigation for percutaneous endoscopic transforaminal discectomy. 2021 IEEE Conference on Virtual Reality and 3D User Interfaces Abstracts and Workshops. Lisbon, Portugal. IEEE, 2021: 454—455.
- [76] Arts EEA, Leijte E, Witteman BPL, et al. Face, content, and construct validity of the take-home EoSim augmented reality laparoscopy simulator for basic laparoscopic tasks. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques Part A*, 2019, 29(11): 1419—1426.
- [77] Vedula SS, Ishii M, Hager GD. Objective assessment of surgical technical skill and competency in the operating room. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2017, 19: 301—325.
- [78] Charles RL, Nixon J. Measuring mental workload using physiological measures: a systematic review. *Applied Ergonomics*, 2019, 74: 221—232.
- [79] Tremmel C, Herff C, Sato T, et al. Estimating cognitive workload in an interactive virtual reality environment using EEG. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2019, 13: 401.

Research Progress of Virtual Physiological Human Modeling and Simulation Technology

Zhao Qinqing^{1,2*} Li Shuai^{1,2} Song Zhen² Pan Junjun^{1,2}

1. State Key Laboratory of Virtual Reality Technology and Systems, Beihang University, Beijing 100191
2. Virtual Reality Academician Studio, Peng Cheng Laboratory, Shenzhen 518055

Abstract This paper summarizes the major opportunities and challenges faced by the research and medical application of virtual physiological human in China. Focusing on the interdisciplinary research of medicine, basic biology, mathematics, physics and computer are reviewed in the field of virtual physiological human. The main progress and achievements in the quantitative acquisition of multi-dimensional physiological and pathological signal data, micro scale modeling of organ physiology and pharmacology, modeling and simulation of organ geometric physics and macro physiology, R & D and application of medical devices based on virtual physiological human. On this basis, the major key scientific problems in the next 5~10 years are condensed, and the development objectives of relevant cutting-edge research directions are discussed. A number of suggestions on the funding strategy for National Natural Science Foundation of China are proposed.

Keywords virtual physiological human; modeling and simulation; digital twins; translational medicine

(责任编辑 吴征天)

* Corresponding Author, Email: zhaoqp@buaa.edu.cn