

八、医药卫生

1 工程研究前沿

1.1 Top 10 工程研究前沿发展态势

医药卫生领域组所研判的 Top 10 工程研究前沿见表 1.1.1，上述前沿涉及了基础医学、临床医学、医学信息学与生物医学工程、药学等学科方向。包括“人工智能在生物医药的应用研究”“肠道微生态和稳态免疫”“脑科学的神经计算和类脑智能研究”“类器官芯片及其生物医学应用研究”“肿瘤免疫治疗”“个体化肿瘤治疗疫苗”“干细胞在再生医学中的应用研究”“肿瘤微环境代谢异质性与相互作用”“单细胞测序与疾病诊断”以及“3D 打印技术在再生医学的应用研究”。各个前沿所涉及的核心论文 2014—2018 年的逐年发表情况见表 1.1.2。

(1) 人工智能在生物医药的应用研究

人工智能是一种用于模拟和延展人类智能的理论、方法、技术及应用的技术科学。人工智能在生物医药的应用研究，是运用人工智能技术，开展医

学数据（包括影像、图谱、病历及其他医学传感信息）驱动下的健康筛查与预警、疾病诊断与治疗、康复训练与评估、医疗服务与管理、药物筛选与评估、基因测序与表型等典型生物医药领域的精准、智能、安全应用研究。概括起来共有六个方面：

健康筛查与预警主要涉及疾病筛查、慢病管理、穿戴式健康监测等；疾病诊断与治疗主要涉及病灶自动识别、治疗智能决策、疗效科学评估、机器人辅助手术及远程手术等；康复训练与评估主要涉及认知障碍康复、失能和残疾人康复、机器人护理、智能假肢与矫形器（含外骨骼辅具）等；医疗服务与管理主要涉及电子病历管理、智能自动送药、医学物联网服务等；药物筛选与评估主要涉及药物靶点确认、药物筛选、药物有效性测试、药物安全性评估与不良反应数据管理等；基因测序与表型主要涉及基因筛查、基因组测序、基因编辑、个体化精准医疗等。人工智能在生物医药的应用研究，正在变革现代生物医药的发展途径和应用方法。一方面，实现了疾病的发病机理、精准诊断、安全

表 1.1.1 医药卫生领域 Top 10 工程研究前沿

序号	工程研究前沿	核心论文数	被引频次	篇均被引频次	平均出版年
1	人工智能在生物医药的应用研究	670	33 946	50.67	2015.4
2	肠道微生态和稳态免疫	63	7550	119.84	2015.1
3	脑科学的神经计算和类脑智能研究	300	21 173	70.58	2015.3
4	类器官芯片及其生物医学应用研究	20	2111	105.55	2016.2
5	肿瘤免疫治疗	610	159 484	261.45	2015.4
6	个体化肿瘤治疗疫苗	139	12 063	86.78	2016.1
7	干细胞在再生医学中的应用研究	957	62 555	65.37	2014.9
8	肿瘤微环境代谢异质性与相互作用	123	10 501	85.37	2015.4
9	单细胞测序与疾病诊断	32	6782	211.94	2015.6
10	3D 打印技术在再生医学的应用研究	208	14 259	68.55	2015.4

表 1.1.2 医药卫生领域 Top 10 工程研究前沿核心论文逐年发表数

序号	工程研究前沿	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年
1	人工智能在生物医药的应用研究	222	165	135	102	46
2	肠道微生态和稳态免疫	27	12	17	6	1
3	脑科学的神经计算和类脑智能研究	98	80	60	48	14
4	类器官芯片及其生物医学应用研究	1	3	10	4	2
5	肿瘤免疫治疗	189	157	127	99	38
6	个体化肿瘤治疗疫苗	9	32	49	34	15
7	干细胞在再生医学中的应用研究	414	276	181	81	5
8	肿瘤微环境代谢异质性与相互作用	36	29	36	19	3
9	单细胞测序与疾病诊断	9	8	5	7	3
10	3D 打印技术在再生医学的应用研究	35	84	58	30	1

治疗和科学评估的全过程智能化管理，显著提升了医师的工作效率，缓解了医师短缺的困境，提升了诊断与治疗的精准性，促进优质医疗资源的优化配置；另一方面，实现了健康的实时监测与预警，医学物联网和医疗健康硬件快速发展，穿戴式健康产业进入快速迭代期。总体来看，人工智能在生物医药的应用研究，正在通过弥补人类能力短板的智能辅助形式，推动医疗技术进入一个新的时代，促进医疗健康进入量化分析、个体化规划以及实时监控的新阶段。

（2）肠道微生态和稳态免疫

人体微生态重要生理作用的发现，颠覆了人类对于健康和生命过程的认知。近年来大量研究发现，人类体表和体腔存在数目庞大（超 10^{14} 个，干重约占人体总重的 1%~2%）且结构复杂（包括细菌、古细菌、真菌和病毒等）的微生物群落，定植于胃肠道、口腔、皮肤、泌尿生殖道等，它们所编码的基因数量是人体自身基因数量的 50~100 倍，相当于人体的“第二个基因组”，包含重要的遗传信息。这些微生物与其生存环境构成人体微生态，在人类生命过程中提供必不可少的生理功能，是宿主消化吸收、免疫反应、物质能量代谢的重要维持者，进而直接或间接调控肝脏、消化系统、免疫系统、神

经系统和大脑等器官功能，影响人体发育、生长和衰老。这颠覆了“人类作为单一物种行使功能的传统概念”，开创了人体作为超级生物体、与携带微生物互利共生的新纪元。

约 80% 的人体微生物定值在肠道，形成肠道微生态，在疾病中的关键作用正在引发疾病预警、预防、诊断、治疗和康复的全链条重大变革。近年来，大量研究表明，肠道微生态在感染、肝病、代谢性疾病、自身免疫病、肿瘤、大脑和神经精神系统等疾病中具有关键作用，已经成为攻克重大疾病发病机制难题的突破口。肠道微生态研究发现的重要病因微生物以及疾病发生前的微生态结构变化，揭开了疾病预防和预警的新篇章。基于肠道微生态变化的新型诊断方法，不但将成为不明原因感染诊断、新突发感染等难以确诊疾病的必备诊断工具，而且也将是甄别和预测同一疾病中难以区别的复杂病程（如肝硬化和肝癌）的关键手段。慢性疾病绝大多数与免疫炎症相关，肠道是机体最大的免疫器官，免疫细胞的分布及炎症因子的产生可以通过直接或间接与肠道微生物及其代谢产物接触而影响慢性疾病的发生发展。肠道微生物的代谢产物也已证明可以影响肠道的相关炎症信号的表达调控通路。因此在微生物组与慢性疾病的研究中，阐明免疫系

统与肠道微生物及微生物代谢的相互作用对于通过微生物组来预防、干预及治疗慢性疾病具有重大意义。大多数口服和注射药物的疗效，甚至于治疗成败都与肠道微生态的组成和功能密切相关，开展相关的评估并在此基础上开展精准治疗，对于提高疾病治疗效果和节省医疗费用都具有巨大的意义。调控肠道微生态不但可以直接治疗或辅助治疗感染、肝病、代谢性疾病、自身免疫病和肿瘤等疾病，而且能够改善大多数疾病发生发展和治疗中造成的微生态破坏及其相应的健康损害、促进康复。

（3）脑科学的神经计算和类脑智能研究

脑科学的神经计算和类脑智能研究属于神经科学与数学等多学科交叉领域，是指综合运用数学、计算机科学、神经科学、生物学、物理科学、认知心理学、社会与行为科学以及工程学等众多理论方法和分析工具，对跨时空多尺度海量数据，包括遗传、神经元、脑影像、大规模认知功能和环境等，通过定量分析、计算模型和构建受脑启发的随机计算方法，深入研究神经系统的原理和动力学，破译大脑信息处理与神经编码的原理，解码大脑工作原理，同时，在上述研究基础上，通过信息技术予以参照、模拟和逆向工程，模拟大脑高级认知功能机理，发展类脑智能算法，形成以“类脑智能引领人工智能发展”为标志的新一代人工智能通用模型与算法、类脑芯片器件和类脑智能各类工程技术应用等新型研究领域。

脑科学的神经计算和类脑智能研究包含两个方向：一方面涵盖了对大脑运算本质的神经生物学研究；另一方面，通过计算方法解码大脑智能原理，创建新的智能技术，将广泛覆盖人工智能相关的各个领域。目前，以深度学习为代表的人工智能技术正在加快改变社会生产和消费方式，由其衍生的科技产品和模式，已经在互联网业务、软件、电子商务、云计算、医疗、工业制作等领域获得初步应用。以制造业为例，智能化浪潮正在加快全球制造业的变革，突出代表为德国的“工业4.0”，通过智能算法、

芯片设备的介入，推动整个生产制造过程具备自我感知、自我学习、自我优化能力，日趋开放协同、柔性化、个性化。德勤发布的一项最新人工智能报告称，到2025年，全球人工智能市场规模将达到6万亿美元。而以类脑智能研究为引领的下一代人工智能技术蕴藏着重大机遇，一旦突破可能将颠覆传统的医疗、消费、城市管理、工业制造等各行各业，催生新的产业爆发点和增长点，产生巨大的经济效益和社会效应。同时，在军事安全、信息数据安全、生物安全、情报分析等一系列重要战略领域都将产生重大影响。

（4）类器官芯片及其生物医学应用研究

类器官芯片是近年来出现的一种体外三维细胞培养方法，其主要目标是在微流控芯片上将具有干细胞潜能的细胞培养形成细胞团，模拟、研究并控制细胞在体外培养过程中的自我更新、自我组装等生物学行为，进而表现出与来源组织相似的空间结构，并在芯片上再现器官的部分关键功能，从而实现药物筛选评价、遗传疾病建模、细胞治疗等多领域的应用。类器官芯片的研究在国际上虽然尚处于初步阶段，但是由于其具有多器官集成以及高仿真人体功能等潜力，被认为是促进转化医学发展的催化剂，受到了国际上的高度重视。其关键科学问题包括类器官细胞来源的拓展、共培养体系的探索（如类器官与间充质结构、血管和免疫细胞）、细胞外基质代替物的研究、芯片的类器官结构设计、芯片内微环境的控制和类器官多功能/多器官芯片的开发等方面。目前，欧美的研究机构及生物技术公司已在进行相关技术的研发及推广应用，他们控制了这类技术的重要专利。美国食品药品监督管理局（FDA）已经宣布将在实验中对器官芯片和动物模型获得的实验数据进行比较，以验证用器官芯片模型取代动物模型进行新药研发的可行性。作为构建未来新药评价体系的重要发展趋势，器官芯片对于支撑我国创新药物研发以及转化医学的发展具有重大战略意义。尽管类器官芯片的研究已取得了显著

进展，但在解决建立更符合人体生理的芯片系统、实现多器官的功能关联及协同，以及实现芯片标准化和集成传感检测等方面仍面临挑战，这也将成为类器官芯片未来研发的重点。

（5）肿瘤免疫治疗

肿瘤免疫治疗是通过重新启动肿瘤特异性免疫应答，恢复机体正常的抗肿瘤免疫系统活性，从而控制与清除肿瘤的一种治疗方法。当前，肿瘤免疫治疗临床研发主要包括免疫检查点抑制剂、过继性免疫细胞疗法和肿瘤新抗原疫苗。其中，以抗PD-1/PD-L1为代表的免疫检查点抑制剂相关治疗的应用最为广泛，其关键科学问题包括：免疫治疗严重不良反应和超速进展机制仍不明确；免疫治疗效果的预测指标尚未建立；联合治疗进一步提高疗效的探讨；免疫治疗的耐药机制及解决方案的解析。免疫治疗成为继手术，放疗和化疗之后一种重要的新型治疗方法。2017年美国临床肿瘤学会发布的年度进展报告主题为“精准与联合：免疫治疗2.0”，标志着免疫治疗的2.0时代的到来。2018年诺贝尔生理学或医学奖授予两名免疫疗法先驱James Allison教授和Tasuku Honjo教授，以表彰他们关于肿瘤免疫治疗的开拓性研究。免疫治疗2.0具有三大特点，包括适应证不断扩大，寻找精准受益人群，联合治疗趋势明显。目前，肿瘤免疫治疗在黑色素瘤、肺癌、结直肠癌等恶性肿瘤的治疗中都已经取得重大突破。这种疗法同时联合手术、放疗、化疗等治疗手段可以明显提高恶性肿瘤患者的存活率，在实践中呈现出常规放化疗方法无可比拟的优势。目前我国已建立起相对完善的肿瘤免疫药物研发体系，多个国产原研免疫检查点抑制剂已经上市，在多个肿瘤免疫领域原研药物的临床研究处于国际并跑、或者领跑的阶段。

（6）个体化肿瘤治疗疫苗

个体化肿瘤治疗疫苗是基于肿瘤新抗原的治疗性疫苗。新抗原是肿瘤细胞基因突变产生的非自体

抗原，没有经过中枢免疫耐受，具有较强的免疫原性，其接入肿瘤患者体内，可以克服肿瘤引起的免疫抑制，激活患者自身肿瘤特异性免疫细胞，从而达到控制或者清除肿瘤的目的。由于肿瘤细胞基因突变是特异性的，每个患者的新抗原都不同，基于新抗原的肿瘤治疗性疫苗是一种个体化精准医疗。个体化肿瘤治疗疫苗的关键技术是发现和筛选新抗原，其核心是用于预测新抗原和人类白细胞抗原（HLA）结合力的算法。肿瘤治疗性疫苗的研究已有近20年历史，早期基于肿瘤相关抗原（TAA）的肿瘤治疗性疫苗由于机体存在免疫耐受等原因，导致无法有效刺激免疫系统识别和杀伤肿瘤细胞而纷纷失败。最近由于高通量测序技术和生物信息学的发展，研究人员已能够系统地发现肿瘤新抗原。2017年7月，《Science》同期发表了两项独立的一期临床试验结果，两个研究团队利用高通量测序技术找到肿瘤细胞由于快速分裂发生特异性突变的基因，利用特定算法筛选到与HLA结合力强的靶标，构建出多肽或mRNA疫苗进行免疫治疗并取得了良好的临床效果，引起了极大关注。目前国内已有多家研发机构和企业布局个体化肿瘤治疗性疫苗。未来个体化肿瘤治疗性疫苗的发展方向主要在于加深对肿瘤免疫机制认识、优化筛选新抗原的算法、发展临床前肿瘤模型、缩短疫苗生产周期和发展结合疗法等。

（7）干细胞在再生医学中的应用研究

再生医学的目的在于修复病变或缺损的细胞、组织或器官，主要依赖于种子细胞，尤其是干细胞。干细胞是一类具有自我更新能力和多项分化潜能的细胞，当前在再生医学领域，其按功能划分主要包括两大类：一是多能性干细胞，包括胚胎干细胞和诱导性多能干细胞；二是成体干细胞，包括造血干细胞、间充质干细胞和神经干细胞等。其关键科学问题包括多能性干细胞高效分化为靶向功能性细胞、不同干细胞针对特定组织或器官损伤治疗的疗

效评价、干细胞联合生物材料构建三维组织、激活体内干细胞参与组织再生、干细胞联合基因治疗针对遗传性疾病进行治疗的安全性和有效性、获得用于临床治疗且质量可控的大量干细胞以及干细胞应用相关技术标准、伦理和管理政策的滞后等。基于干细胞治疗的再生医学的发展有可能为医学的发展带来新的革命，并为传统医疗方法无法治疗或治愈的疾病带来新的希望，例如脊髓损伤、糖尿病、帕金森症、心血管疾病以及恶性和非恶性血液系统疾病等。近年来，我国在干细胞基础研究领域取得了令人瞩目的成绩，然而在干细胞临床应用以及产业转化方向仍旧不足。进一步激活科研院所、医疗机构和医药企业之间合作，政府政策制定部门推动干细胞产业布局，将会是推动干细胞在再生医学领域中应用向前迈进的关键之举。

(8) 肿瘤微环境代谢异质性与相互作用

肿瘤微环境代谢异质性是指由肿瘤细胞、间质细胞和细胞外基质等共同构成的局部环境的代谢不均匀性及其复杂性，具有低氧、低 pH 和局部营养缺乏等特点。肿瘤细胞与微环境中的细胞成分（成纤维细胞，免疫和炎症细胞和血管内皮细胞等）和非细胞成分（包括细胞外基质、细胞因子、补体等）发生相互作用，协同促进肿瘤发生发展。关键科学问题包括肿瘤代谢重塑与细胞内信号转导之间的相互调控、代谢物作为肿瘤细胞内信号分子的机制与作用、肿瘤细胞与微环境中细胞特别是炎症免疫细胞间的代谢串话与调控、全身不同组织器官代谢和局部肿瘤微环境之间的交互作用。肿瘤代谢不局限于有氧糖酵解，而是涵盖多种代谢的异常。此外，线粒体在其中也发挥重要作用。癌基因和抑癌基因的突变导致信号通路异常活化，广泛调控细胞代谢网络，因此基于遗传背景的营养/代谢干预是肿瘤防治研究的重点。代谢物作为信号分子被感知，并通过其感受器进一步转递信号是近年的研究热点，绝大多数的代谢物其感知机制仍未知。而关键代谢

酶如 IDH1/IDH2 的突变获得新酶活，产生致癌代谢物及其靶向药物的开发取得了突破。肿瘤微环境中，成纤维细胞和炎症免疫细胞的代谢特点及作用机制也被不断阐释。此外，肠道菌群在其中也起着重要作用。我国关于代谢应激（氧、能量、代谢物等的匮乏）和肿瘤细胞发生发展有较深入的研究，但肿瘤微环境的代谢异质性研究才起步，日益受到关注。此外，代谢物作为信号分子和代谢干预肿瘤微环境来早期防治肿瘤有一定的进展。

(9) 单细胞测序与疾病诊断

基于单细胞测序的疾病诊断指通过对单个或是少量细胞的基因组、转录组或表观组进行测序、分析，进而进行疾病诊断及指导治疗策略的技术。适用于细胞量较少（如生殖细胞及早期胚胎、循环肿瘤细胞）以及组织细胞异质性较大（如卵巢或子宫组织、肿瘤组织）情况下的精确诊断及用药指导。其关键科学问题在于解决目前疾病诊断能力不足及疾病分型不够精确的问题，以实现精准预防及疾病治疗的目的。随着经济水平的发展，人类对健康生活的需求日益强烈。近年来，测序技术不断发展，进而推动遗传疾病、代谢疾病、癌症等相关研究不断深入，带动了相关科学研究和医学的重大进步。目前，国际上对于单细胞测序用于疾病诊断，主要集中在胚胎植入前遗传学检测、癌症的分型及后续用药指导等方面。在胚胎植入前遗传学检测方面，提高遗传疾病的诊断能力，对单基因遗传病及染色体遗传病家庭进行胚胎植入前阻断，帮助其获得健康的后代仍旧是主要方向；国际上正在进行的“人类细胞图谱计划”对于遗传及代谢疾病的诊断也具有重要意义；在癌症分型方面，可利用单细胞基因组测序、转录组测序、甲基化组测序等不同的手段，解析肿瘤异质性，实现精准分型，从而指导其精准用药。同时在癌症的发展过程中，可以持续追踪不同细胞的基因表达变化，监测癌症发展。单细胞测序技术在肿瘤免疫微环境及免疫治疗方面可实现对

药物和治疗方案的选择。在我国，由于人口基数大，遗传疾病及癌症发生个体数量众多。对于遗传疾病，目前仅有 40% 左右的遗传疾病可被诊断并进一步进行胚胎植入前遗传学阻断；在癌症方面，目前中国肿瘤基因图谱计划已逐步启动，致力于描绘中国人群癌症分子图谱，对中国人群癌症治疗及预后提供有效指导，并且利用单细胞测序技术进行的多项临床研究正在开展中。

（10）3D 打印技术在再生医学的应用研究

3D 打印技术在再生医学的应用研究是指利用 3D 打印技术制备出与患者生理结构和功能相匹配的组织或器官，从而达到替代和重建器官功能的目的。3D 打印技术在临床上已广泛应用于制备各种医学模型、康复医疗器械、个性化植入物等。但是距离制备具有完整解剖结构及生理功能的组织和器官，尚需解决诸多关键性问题，主要包括含生物信息的三维模型构建、安全稳定的生物墨水开发、高分辨率及高打印效率的生物 3D 打印技术与设备研发、打印的组织器官营养供应、存活与功能的保持等。随着相关技术的发展，3D 打印在再生医学领域已经经历了从单种细胞打印到多种细胞打印、并逐步向组织和类器官打印迈进。已有研究者尝试使用脱细胞基质材料等制备新型生物打印墨水，结合高速度、高精度性能的新型 3D 打印技术与设备，已经在实验室初步实现了血管网络、心脏、肺等生物组织或器官的 3D 打印。此外，已经有角膜和皮肤等 3D 打印组织产品进入临床试验阶段，为 3D 生物打印技术用于再生医学研究与应用方面迈出了前几步。应紧跟这一趋势，争取在近期内有所超越和创新。应特别在生物墨水、生物纸、新型生物打印技术、材料、设备的研发、活体生物反应器的技术设计与应用等方面加快步伐。随着进一步的研究与发展，3D 打印技术应提供具有适当解剖结构、力学性能、生物学功能的个性化再生医学产品，从而真正实现组织与器官在结构与功能上的精准再生，为再生医学的发展提供足够的物质和理论保证。

1.2 Top3 工程研究前沿重点解读

1.2.1 人工智能在生物医药的应用研究

人工智能是一种用于模拟和延展人类智能的理论、方法、技术及应用的技术科学。人工智能在生物医药的应用研究，是运用人工智能技术，开展医学数据（包括影像、图谱、病历及其他医学传感信息）驱动下的健康筛查与预警、疾病诊断与治疗、康复训练与评估、医疗服务与管理、药物筛选与评估、基因测序与表型等典型生物医药领域的精准、智能、安全应用研究。概括起来共有六个方面：

健康筛查与预警主要涉及疾病筛查、慢病管理、穿戴式健康监测等；疾病诊断与治疗主要涉及病灶自动识别、治疗智能决策、疗效科学评估、机器人辅助手术及远程手术等；康复训练与评估主要涉及认知障碍康复、失能和残疾人康复、机器人护理、智能假肢与矫形器（含外骨骼辅具）等；医疗服务与管理主要涉及电子病历管理、智能自动送药、医学物联网服务等；药物筛选与评估主要涉及药物靶点确认、药物筛选、药物有效性测试、药物安全性评估与不良反应数据管理等；基因测序与表型主要涉及基因筛查、基因组测序、基因编辑、个体化精准医疗等。

人工智能在生物医药的应用研究，正在变革现代生物医药的发展途径和应用方法。一方面，实现了疾病的发病机理、精准诊断、安全治疗和科学评估的全过程智能化管理，显著提升了医师的工作效率，缓解了医师短缺的困境，提升了诊断与治疗的精准性，促进优质医疗资源的优化配置；另一方面，实现了健康的实时监测与预警，医学物联网和医疗健康硬件快速发展，穿戴式健康产业进入快速迭代期。总体来看，人工智能在生物医药的应用研究，正在通过弥补人类能力的短板的智能辅助形式，推动医疗技术进入一个新的时代，促进医疗健康进入量化分析、个体化规划以及实时监控的新阶段。

人工智能在生物医药的应用研究，所面对的关键科学问题如下：建立有效的医学数据管理框架，实现多源多模医学数据的规范化采集和安全分级管理；设计新的算法或网络来实现小数据集或者有限数据集的无监督学习；整合人工智能方法和传统方法，在实现智能诊疗的同时，确保诊疗过程的安全性；确定和提升医生在人工智能介入过程中的作用，实现临床有效的人机智能协作；

制定人工智能相关的医学数据伦理管理措施和法律监督机制，确保患者以及医生的医学隐私和个人信息安全。

目前国际上研究的前沿分支领域包括：**肿瘤诊断**：通过深度学习等方法将定量化诊断、疾病预后有机结合，已用于肺癌、宫颈癌、乳腺癌、胃肠癌、鼻咽癌、皮肤癌等疾病的病理诊断，可用于影像筛查，降低误诊率、降低人力成本。

慢病管理：利用深度神经网络和模糊控制等方法，开展阿尔茨海默症分类、高血压管理、糖尿病识别（糖尿病分型、糖尿病性视网膜病变等并发症筛查）等，实现慢病的及时预警和有效管理。

基因工程：整合患者病理样本特征提取和基因组测序数据，采用基因筛查、基因组测序和基因编辑等手段，实现疾病预测和检测，进而结合临床指南和循证医学开展个性化治疗。**智能手术**：智能机器人技术已经在腔镜外科、骨科、神经外科、整形外科等领域得到了应用，其中美国的达芬奇软组织腔镜机器人和中国自主研发的天玑硬组织机器人在国内得到了较为广泛的应用；北京积水潭医院田伟教授带领医工企团队研发的天玑机器人是中国最早获得国家 III 类医疗器械注册证的医疗机器人产品，已在国内获得广泛临床应用；人工智能技术开始用于手术路径的自动规划、机器人运动的自主决策、手术效果的自动评估等；5G 技术的出现，将进一步促进远程医疗（特别是远程手术）的快速发展。目前中国在骨科机器人领域 5G 的临床研究走在世界前列，实现了同时远程控制 2~3 台异地机器人手术的新里

程；同时也在积极探索达芬奇等软组织机器人的远程控制技术，已经在动物实验上取得一定成功，下一步急需解决的是影像与机器人控制时延不一致的难题。**智能康复**：将虚拟现实、智能机器人联合人工智能技术应用于残障康复，出现了智能假肢、康复训练机器人、外骨骼辅具和矫形器、陪护机器人、智能床椅、虚拟现实康复系统、电子人工喉等智能康护设备的研发极为迅速，但是实际用于患者还有一定距离。**药物研发**：人工智能技术已经在药物靶点确认、药物筛选、药物安全性评估、药物有效性测试、数据收集等方面得到了广泛应用，并开始用于中医药的药理学评估，应用前景非常广阔。

人工智能在生物医药的市场需求巨大，近年来每年以 40% 的速度在增长。美国是消费主体，中国、欧洲等紧随其后。总体上发展趋势是：人工智能在生物医药的应用，正在从病理诊断向临床治疗发展；人工智能与机器人、5G 通信等前沿技术的融合，正在变革现代治疗理念和手段；人工智能在药物研发和基因工程中的应用正在成为热点；将人工智能与传统中医药相结合，开始受到重视。

人工智能在生物医药的应用研究，核心论文产出排名前十位的国家分别来自北美、欧洲和亚洲，其中：美国、中国和英国位居前 3 位（见表 1.2.1），其中：美国占比为 52.24%，遥遥领先；中国和英国的占比均超过了 10%。各个国家的核心论文篇均被引频次都没有超过 70，显示该领域处在一个技术创新极度活跃、应用方法快速迭代的阶段。美国处在主导地位，引领该领域的全球发展方向。从核心论文产出国合作网络来看，核心论文数量排名前十的国家之间都有着密切的合作关系（见图 1.2.1）。

“人工智能在生物医药的应用研究”核心论文发文量排在前十位的机构中，有 8 个来自美国，另外 2 个来自亚洲，其中排列前 3 位的是：美国哈佛大学（Harvard University）、美国斯坦福大学（Stanford University）和韩国高丽大学（Korea University），

中国科学院（Chinese Academy of Sciences）的发文量排在第6位（见表1.2.2）。从核心论文产出机构排名前十的合作网络图来看，机构之间都有合作关系（见图1.2.2）。

综合以上统计分析结果，对于“人工智能在生物医药的应用研究”，我国目前在应用层面处于与国际并跑的阶段，但在技术研发上仍整体处在跟跑的阶段，建议：进一步拓展人工智能技术在疾病诊断、慢病预测和健康监测中的应用范围，惠及更大的人群范围；持续推进人工智能技术在手术、康复、养老等典型医疗机器人应用领域的应用，实现安全、高效、自然的人机智能协作；强化人工

智能技术在药物，特别是中医药领域的应用（如药理学、疗效评测等），加速创新药物研发及试验过程；强化人工智能领域基础技术和源头技术的创新研究，包括关键电子器件和关键机电零部件的研发；加强医工复合型人才的培养，解决临床需求与工程开发易出现脱节的问题；建立国际化的开放创新平台和合作机制，实现教育资源和科研资源的最大利用。

1.2.2 肠道微生态和稳态免疫

人体微生态重要生理作用的发现，颠覆了人类对于健康和生命过程的认知。近年来大量研究发现，

表 1.2.1 “人工智能在生物医药的应用研究”研究前沿中核心论文的主要产出国家或地区

序号	国家/地区	核心论文数	论文比例	被引频次	被引频次比例	篇均被引频次
1	USA	350	52.24%	19 780	58.27%	56.51
2	China	100	14.93%	4 496	13.24%	44.96
3	UK	75	11.19%	3 966	11.68%	52.88
4	Germany	58	8.66%	3 181	9.37%	54.84
5	Italy	56	8.36%	2 215	6.53%	39.55
6	Canada	51	7.61%	3 004	8.85%	58.90
7	Netherlands	34	5.07%	2 271	6.69%	66.79
8	South Korea	34	5.07%	1 764	5.20%	51.88
9	Australia	32	4.78%	1 145	3.37%	35.78
10	Spain	31	4.63%	1 325	3.90%	42.74

表 1.2.2 “人工智能在生物医药的应用研究”研究前沿中核心论文的主要产出机构

序号	机构	核心论文数	论文比例	被引频次	被引频次比例	篇均被引频次
1	Harvard Univ	59	8.81%	3 714	10.94%	62.95
2	Stanford Univ	27	4.03%	2 406	7.09%	89.11
3	Korea Univ	23	3.43%	1 390	4.09%	60.43
4	Univ N Carolina	23	3.43%	1 493	4.40%	64.91
5	Columbia Univ	17	2.54%	943	2.78%	55.47
6	Chinese Acad Sci	17	2.54%	793	2.34%	46.65
7	Johns Hopkins Univ	16	2.39%	665	1.96%	41.56
8	Univ Calif San Diego	15	2.24%	786	2.32%	52.40
9	Univ Washington	15	2.24%	742	2.19%	49.47
10	Univ Penn	14	2.09%	1 117	3.29%	79.79



图 1.2.1 “人工智能在生物医药的应用研究”研究前沿的主要国家或地区间合作网络

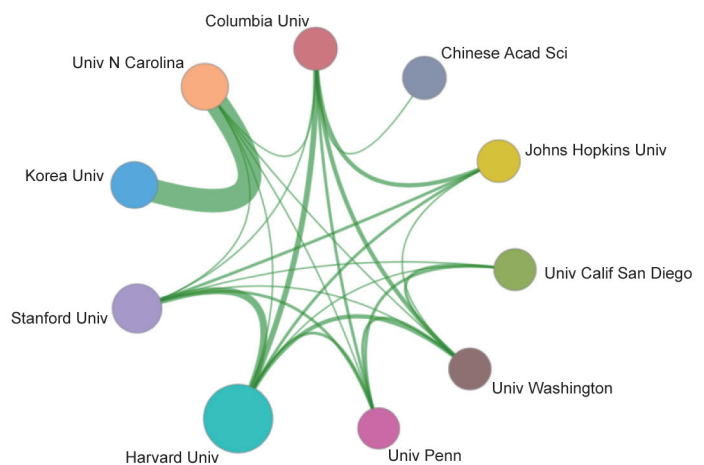


图 1.2.2 “人工智能在生物医药的应用研究”研究前沿的主要机构间合作网络

人类体表和体腔存在数目庞大（超 10^{14} 个，干重约占人体总重的 1%~2%）且结构复杂（包括细菌、古细菌、真菌和病毒等）的微生物群落，定植于胃肠道、口腔、皮肤、泌尿生殖道等，它们所编码的基因数量是人体自身基因数量的 50~100 倍，相当于人体的“第二个基因组”，包含重要的遗传信息。这些微生物与其生存环境构成人体微生态，在人类生命过程中提供必不可少的生理功能，是宿主消化吸收、免疫反应、物质能量代谢的重要维持者，进而直接或间接调控肝脏、消化系统、免疫系统、神经系统和大脑等器官功能，影响人体发育、生长和衰老。这颠覆了“人类作为单一物种行使功能的传统概念”，开创了人体作为超级生物体、与携带微生物互利共生的新纪元。

约 80% 的人体微生物定值在肠道，形成肠道微生态，在疾病中的关键作用正在引发疾病预警、预防、诊断、治疗和康复的全链条重大变革。近年来，大量研究表明，肠道微生态在感染、肝病、代谢性疾病、自身免疫病、肿瘤、大脑和神经精神系统等疾病中具有关键作用，已经成为攻克重大疾病发病机制难题的突破口。肠道微生态研究发现的重要病因微生物以及疾病发生前的微生态结构变化，

揭开了疾病预防和预警的新篇章。基于肠道微生态变化的新型诊断方法，不但将成为不明原因感染诊断、新突发感染等难以确诊疾病的必备诊断工具，而且也将是甄别和预测同一疾病中难以区别的复杂病程（如肝硬化和肝癌）的关键手段。慢性疾病绝大多数与免疫炎症相关，肠道是机体最大的免疫器官，免疫细胞的分布及炎症因子的产生可以通过直接或间接与肠道微生物及其代谢产物接触而影响慢性疾病的发生发展。肠道微生物的代谢产物也已证明可以影响肠道的相关炎症信号的表达调控通路。因此在微生物组与慢性疾病的研究中，阐明免疫系统与肠道微生物及微生物代谢的相互作用对于通过微生物组来预防、干预及治疗慢性疾病具有重大意义。大多数口服和注射药物的疗效，甚至于治疗成败都与肠道微生态的组成和功能密切相关，开展相关的评估并在此基础上开展精准治疗，对于提高疾病治疗效果和节省医疗费用都具有巨大的意义。调控肠道微生态不但可以直接治疗或辅助治疗感染、肝病、代谢性疾病、自身免疫病和肿瘤等疾病，而且能够改善大多数疾病发生发展和治疗中造成的微生态破坏及其相应的健康损害、促进康复。

目前肠道微生态和稳态免疫研究所面对的关键

科学问题是：从肠道微生态与人体共生及致病机理角度，高度集成现代医学、生物学和信息科学的理论基础和技术手段，深入揭示肠道微生态的结构功能及其动态变化机制；系统解析肠道微生态在免疫发育、成熟和衰老中的作用与机制；进一步阐释在感染、肝病、代谢性疾病、肿瘤等重要病理过程中的肠道微生态与肠道免疫相互作用的网络机制；解析肠道微生态在药物代谢中的作用，及其在微生物耐药发生发展中的机制；提升人类对肠道微生态与健康的认知水平。总体上发展趋势是：由肠道内单一微生物免疫调控机理研究，转向肠道微生态对宿主免疫稳态建立、维持、调控和修复中的作用和机制，以及其在健康促进和疾病防治中的作用。研究前沿包括：肠道微生态与免疫系统共发育共进化的规律；肠道微生态调控免疫稳态在宿主健康促进中的作用和分子机理；肠道微生态失衡、肠道免疫稳态破坏和疾病发生发展的因果关系和机制；肠道微生态影响疾病治疗效果的免疫学机理及临床应用。基于肠道微生态变化和免疫稳态变化的疾病预警、诊断和预后分析；调控肠道微生态和免疫稳态促进健康和防治疾病新药物、新策略和新方法研究。

在“肠道微生态和稳态免疫”研究中，核心论

文发表位于前3位的国家分别是美国、法国和中国。其中中国发表论文占比为14.29%，是该前沿的主要研究国家之一（见表1.2.3）。从核心论文产出国的合作网络来看，核心论文数量排名前十的国家之间都有合作关系（见图1.2.3）。

“肠道微生态和稳态免疫”核心论文发文量排在前十位的机构中，排列前三位的来自美国和比利时，分别是：美国哈佛大学（Harvard University）、美国密歇根大学（Univ Michigan）和比利时鲁汶大学（Catholic Univ Louvain）（见表1.2.4）。从核心论文产出机构排名前十的合作网络图来看，部分机构间存在合作关系（见图1.2.4）。

综合以上统计分析结果，对于“肠道微生态和稳态免疫”研究前沿，我国目前处于与国外同类研究并跑的态势，提出如下建议。

（1）整合现有多学科优势，巩固和发展肠道微生态和稳态免疫基础研究的底蕴，深入开发研究，打下良好基础。通过“产学研联动”“国际化合作”来推动相关研究。

（2）发挥我们传统医学的优势，从而避免我国的后发劣势，在和西方国家齐头并进赛跑的过程中，还能找出一条由中国特色的肠道微生态和稳态免疫的发展研究方向，从而在战略高度和战术上不

表 1.2.3 “肠道微生态和稳态免疫”研究前沿中核心论文的主要产出国家或地区

序号	国家 / 地区	核心论文数	论文比例	被引频次	被引频次比例	篇均被引频次
1	USA	34	53.97%	4062	53.80%	119.47
2	France	9	14.29%	1367	18.11%	151.89
3	China	9	14.29%	801	10.61%	89.00
4	Germany	5	7.94%	636	8.42%	127.20
5	Belgium	5	7.94%	807	10.69%	161.40
6	Canada	5	7.94%	407	5.39%	81.40
7	Japan	4	6.35%	556	7.36%	139.00
8	UK	4	6.35%	441	5.84%	110.25
9	Sweden	4	6.35%	549	7.27%	137.25
10	Switzerland	4	6.35%	457	6.05%	114.25



图 1.2.3 “肠道微生态和稳态免疫”研究前沿的主要国家或地区间合作网络

落后于西方国家的发展路径。

(3) 在发展策略上，既要鼓励各个学科合作，又要给各个学科和团队充分的自主性和能动性，开发科研人员的热情和主动性，从而以灵活和积极进取的态势走出中国肠道微生态和稳态免疫的新篇章。在中长期战略目标的框架下，不断调整研究发展的短期目标。

(4) 组织建立我国的肠道微生态和稳态免疫数据标准，包括检验、分析和计算各方面。由政府组织建立专门机构，对我国微生态研究资源进行协调和整合，搭建各领域研究协作的平台，搭建国家

表 1.2.4 “肠道微生态和稳态免疫”研究前沿中核心论文的主要产出机构

序号	机构	核心论文数	论文比例	被引频次	被引频次比例	篇均被引频次
1	Harvard Univ	5	7.94%	732	9.70%	146.40
2	Univ Michigan	4	6.35%	587	7.77%	146.75
3	Catholic Univ Louvain	4	6.35%	706	9.35%	176.50
4	Emory Univ	4	6.35%	252	3.34%	63.00
5	RIKEN	3	4.76%	504	6.68%	168.00
6	INSERM	3	4.76%	550	7.28%	183.33
7	INRA	3	4.76%	216	2.86%	72.00
8	Washington Univ	2	3.17%	406	5.38%	203.00
9	Cent Queensland Univ	2	3.17%	322	4.26%	161.00
10	Monash Univ	2	3.17%	322	4.26%	161.00

注：RIKEN 表示 Institute of Physical and Chemical Research；INSERM 表示 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale；INRA 表示 Institut National de la Recherche Agronomique。

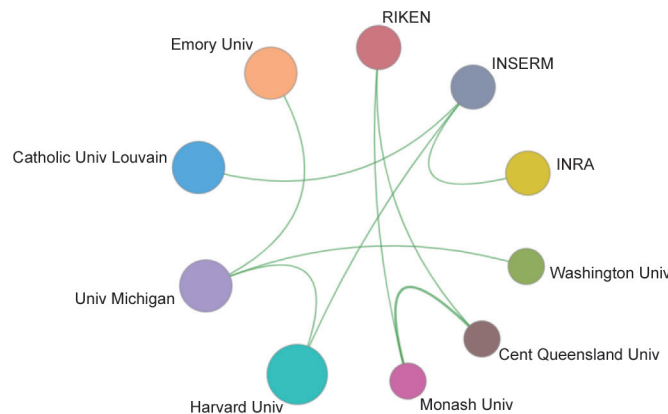


图 1.2.4 “肠道微生态和稳态免疫”研究前沿的主要机构间合作网络

层面的数据平台，实现数据共享。

(5) 制定相关政策，指定肠道微生态和稳态免疫研究领域的企业参与各阶段研究，并予以政策扶持，将研究成果进行转化和推广。

1.2.3 脑科学的神经计算和类脑智能研究

脑科学的神经计算和类脑智能研究属于神经科学与数学等多学科交叉领域，是指综合运用数学、计算机科学、神经科学、生物学、物理科学、认知心理学、社会与行为科学以及工程学等众多理论方法和分析工具，对跨时空多尺度海量数据，包括遗传、神经元、脑影像、大规模认知功能和环境等，通过定量分析、计算模型和构建受脑启发的随机计算方法，深入研究神经系统的原理和动力学，破译大脑信息处理与神经编码的原理，解码大脑工作原理，同时，在上述研究基础上，通过信息技术予以参照、模拟和逆向工程，模拟大脑高级认知功能机理，发展类脑智能算法，形成以“类脑智能引领人工智能发展”为标志的新一代人工智能通用模型与算法、类脑芯片器件和类脑智能各类工程技术应用等新型研究领域。

脑科学的神经计算和类脑智能研究包含两个方向：一方面涵盖了对大脑运算本质的神经生物学研究；另一方面，通过计算方法解码大脑智能原理，创建新的智能技术，将广泛覆盖人工智能相关的各个领域。目前，以深度学习为代表的人工智能技术正在加快改变社会生产和消费方式，由其衍生的科技产品和模式，已经在互联网业务、软件、电子商务、云计算、医疗、工业制作等领域获得初步应用。以制造业为例，智能化浪潮正在加快全球制造业的变革，突出代表为德国的“工业4.0”，通过智能算法、芯片设备的介入，推动整个生产制造过程具备自我感知、自我学习、自我优化能力，日趋开放协同、柔性化、个性化。德勤发布的一项最新人工智能报告称，到2025年，全球人工智能市场规模将达到

6万亿美元。而以类脑智能研究为引领的下一代人工智能技术蕴藏着重大机遇，一旦突破可能将颠覆传统的医疗、消费、城市管理、工业制造等各行各业，催生新的产业爆发点和增长点，产生巨大的经济效益和社会效应。同时，在军事安全、信息数据安全、生物安全、情报分析等一系列重要战略领域都将产生重大影响。

脑科学的神经计算和类脑智能研究最早始于人工智能特别是人工神经网络与计算神经科学相关领域研究的最初阶段。其先驱包括：20世纪40年代至60年代，David Marr提出计算视觉理论，McCulloch与Pitts提出神经元模型，Donald Hebb提出Hebb学习律，Rosenblatt提出感知机概念，图灵提出计算智能；20世纪70年代至80年代，David Marr提出计算视觉理论，甘力俊一在神经网络数学基础、Hopfield提出“计算能量函数”。脑科学与数学领域专家，加之计算机与信息技术的融合、相互促进，共同促使（人工）神经网络技术两次爆发。然而近30年，以神经网络为代表的人工智能技术的发展，缺乏这两个领域的深度参与。

脑科学的神经计算和类脑智能研究涉及的领域包括神经科学、脑科学与人工智能研究领域，其外沿覆盖数学、计算机科学、信息、（纳）微电子，与认知科学、心理学、神经内外科临床与基础医学等。其关键科学问题，一是大脑信息、认知、意识、心理、记忆等所有智能相关机制与原理的探索：如何解析脑功能相关的神经环路结构和神经信息处理机制？对神经元如何编码、转导和储存神经信息有较清楚的理解，但是尚不了解这些神经元的特性是如何通过局部环路和长程环路产生？环路中的神经信息如何产生感知觉、情绪、思维、抉择、意识、语言等各种脑认知功能？二是发展“类人脑”的智能系统新的相关理论、方法与技术：包括智能模型、计算构架、芯片技术等，以及在相关应用领域的应用技术。

脑科学的神经计算和类脑智能的研究前沿包括：一是神经系统结构和功能、神经系统紊乱的机制、神经系统使用的计算策略、神经系统正常或患病状态的机制和过程；二是发展类脑智能算法，包括利用介观数据同化方法，构建全脑模块化计算模型。基于全脑模块化计算模型，界定与解析各模块对应脑区及脑区间的功能。发展认证脑信息编码原理的数学理论。利用 Hilbert 再生核方法发展监督学习、无监督学习和半监督学习的数学理论。发展时空非时齐理论，用于分析与处理实时、多模块、具有输入的随机场等。

2013 年，美国推出“推进创新神经技术脑研究计划”，总投入约 30 亿美元，除了由国立卫生研究院承担的传统脑疾病和医学研究之外，还新增了由能源部承担的新型检测成像方法研究（发挥大科学装置优势）、国防部高级研究项目局承担类脑智能研究方向等。美国情报高级研究计划署（IARPA）目前主要资助“大脑皮层网络的机器智能”的基础研究，旨在逆向大脑的运算法则，彻底改变机器学习，同时利用对大脑表征、转换和学习规则的深入研究和理解，来创造能力更强的类脑机器学习算法。DARPA 在 2018—2020 财年，通过新设项目和延续项目，致力于第三代人工智能基础研究，旨在通过机器学习和推理、自然语言理解、建

模仿真、人机融合等方面的研究，突破人工智能基础理论及核心技术。2017 年 4 月 26 日，美军成立“算法战”跨职能小组，并启动“专家工程”，进行“算法战”相关概念、技术及应用研究，旨在推进人工智能、大数据、机器学习等前沿技术的军事应用，维持美军的技术和作战优势。欧盟也于 2013 年推出了以“模拟脑”为中心的脑计划。

在“脑科学的神经极端和类脑智能研究”研究前沿核心论文产出国排名前十位中，美国处于明显领先地位，占比为 47.33%，排名第一。德国和中国核心论文数分别位列第二和第三位，占比分别为 17.67% 和 14.00%。中国在这一领域的研究工作，正在从跟跑阶段向领跑阶段发展。“脑科学的神经计算和类脑智能研究”研究前沿的核心论文篇均被引频次分布在 55.40~84.53（见表 1.2.5），中国核心论文篇均被引频次为 66.05，说明中国学者在该前沿的研究工作的影响力还有较大提升空间。从核心论文产出国的合作网络来看，核心论文数量排名前十的国家之间都在一定范围内有合作关系，其中美国与其他 9 个国家都有合作论文产出，显示目前美国在此研究领域的实力和影响力；与中国合作的国家主要有美国、德国、英国、日本、意大利和瑞士（见图 1.2.5）。

在“脑科学的神经计算和类脑智能研究”核

表 1.2.5 “脑科学的神经计算和类脑智能研究”研究前沿中核心论文的主要产出国家或地区

序号	国家 / 地区	核心论文数	论文比例	被引频次	被引频次比例	篇均被引频次
1	USA	142	47.33%	10 394	49.09%	73.20
2	Germany	53	17.67%	2936	13.87%	55.40
3	China	42	14.00%	2774	13.10%	66.05
4	UK	34	11.33%	2874	13.57%	84.53
5	Switzerland	26	8.67%	2093	9.89%	80.50
6	Italy	24	8.00%	1610	7.60%	67.08
7	France	22	7.33%	1156	5.46%	52.55
8	Canada	20	6.67%	1469	6.94%	73.45
9	South Korea	13	4.33%	965	4.56%	74.23
10	Japan	13	4.33%	797	3.76%	61.31



图 1.2.5 “脑科学的神经计算和类脑智能研究”研究前沿的主要国家或地区间合作网络

心论文发文量排名前十位的机构中，排列前三位的机构来自美国和德国，分别是美国斯坦福大学（Stanford Univ）、美国哈佛大学（Harvard Univ）和德国蒂宾根大学（Univ Tubingen）；中国科学院（Chinese Acad Sci）的发文量排在第4位（见表 1.2.6）。从核心论文产出机构排名前十的合作网络图看，机构间部分有合作（见图 1.2.6）。

综合以上统计分析结果，对于“脑科学的神经计算和类脑智能研究”研究前沿，我国目前处于与国外同类研究并跑的态势，但与发达国家相比，我国仍存在研究队伍体量较小、国际影响力有限等问

表 1.2.6 “脑科学的神经计算和类脑智能研究”研究前沿中核心论文的主要产出机构

序号	机构	核心论文数	论文比例	被引频次	被引频次比例	篇均被引频次
1	Stanford Univ	18	6.00%	1627	7.68%	90.39
2	Harvard Univ	18	6.00%	1632	7.71%	90.67
3	Univ Tubingen	12	4.00%	534	2.52%	44.50
4	Chinese Acad Sci	10	3.33%	589	2.78%	58.90
5	Univ Oxford	9	3.00%	920	4.35%	102.22
6	Univ Zurich	9	3.00%	783	3.70%	87.00
7	Univ Toronto	9	3.00%	583	2.75%	64.78
8	Univ Coll London	8	2.67%	919	4.34%	114.88
9	Univ Calif San Diego	8	2.67%	681	3.22%	85.13
10	Korea Univ	8	2.67%	624	2.95%	78.00

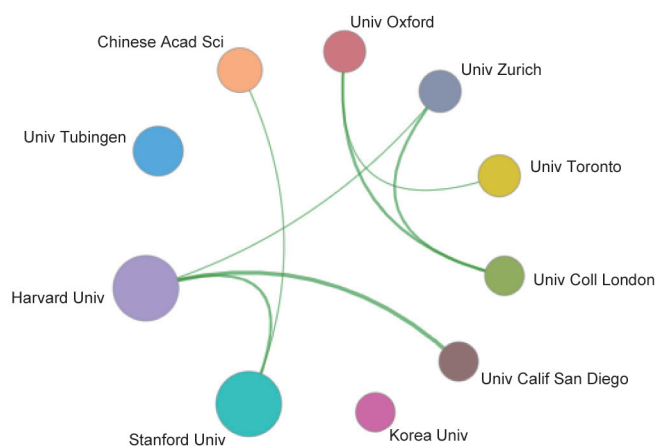


图 1.2.6 “脑科学的神经计算和类脑智能研究”研究前沿的主要机构间合作网络

题，特别是基于多学科交叉、多领域跨界的融合性研究不够，制约了该领域的重大攻关和成果突破。建议：加强多学科人才的培养和引进，利用资金、科研设施、人员待遇等方面的优势，吸引和培养一批跨学科人才，包括认知神经科学领域、类脑计算领域、人工智能领域等方面的高精尖专家；进一步促进全球科技合作，促进数学、物理、脑科学、计算机等多学科专家日常紧密融合，深度对话合作的机制；加快布局瞄准脑科学的神经计算和类脑人工智能研究前沿领域，整合全国的力量，开展协同创新和集中攻关，力争在的一些关键性根本问题上赢得先机；通过对类脑技术的应用场景和未来的技术发展趋势进行预判和分析，开展伦理、数据安全、数据共享以及监管政策研究，制定相关法律法规，为类脑技术的应用保驾护航。

2 工程开发前沿

2.1 Top 10 工程开发前沿发展态势

医药卫生学部研判的 Top 10 工程开发前沿见表 2.1.1，涉及基础医学、临床医学、药学、医学信息学与生物医学工程和公共卫生与预防医学等学科方向。其中“智能辅助诊断技术”“脑机接口技

术”“人源化动物模型技术”是新兴开发前沿，“肿瘤免疫治疗技术”“基因编辑技术”“基于基因组学大数据疾病预测与干预技术”“智能可穿戴健康辅助设备”“基于干细胞的组织重建与器官重塑技术”“单细胞分析技术”组织再生修复材料”是传统研究的深入。各个前沿所涉及的专利 2013—2018 年的逐年施引专利数，见表 2.1.2。

(1) 肿瘤免疫治疗技术

肿瘤免疫治疗是应用免疫学的原理和方法，通过激发和增强机体抗肿瘤免疫应答来治疗癌症的一类方法。肿瘤免疫疗法主要包括癌症疫苗、特异性单克隆抗体靶向疗法、细胞因子疗法、免疫检查点抑制剂和过继性细胞疗法等。肿瘤免疫治疗在过去 10 年的临床医学转化中发展迅速，其应用已经挽救了大量晚期癌症患者的生命，显著改善患者生存质量并延长生存期，成为治愈晚期癌症的新希望。同时对当代医学技术的发展和医疗卫生系统的改革具有重大推动作用，已经对各国社会福利与医疗体系的可持续发展产生深远影响。肿瘤免疫治疗起源于 1893 年首例肿瘤疫苗的问世，到 20 世纪 90 年代，以白介素-2 (IL-2) 为代表的细胞因子疗法和单克隆抗体靶向疗法给肿瘤免疫治疗带来曙光。2013 年《Science》将肿瘤免疫疗法评为十大科学突破之首。

表 2.1.1 医药卫生领域 Top 10 工程开发前沿

序号	工程开发前沿	公开量	引用量	平均被引数	平均公开年
1	肿瘤免疫治疗技术	5145	16 846	3.27	2016.6
2	智能辅助诊断技术	14 975	46 454	3.10	2016.2
3	基因编辑技术	2965	16 363	5.52	2016.7
4	基于基因组学大数据疾病预测与干预技术	11 529	36 476	3.16	2015.9
5	脑机接口技术	5060	13 702	2.71	2015.9
6	智能可穿戴健康辅助设备	5918	25 699	4.34	2016.4
7	基于干细胞的组织重建与器官重塑技术	1720	3747	2.18	2015.7
8	人源化动物模型技术	757	1900	2.51	2015.9
9	单细胞分析技术	2500	6669	2.67	2015.9
10	组织再生修复材料	5591	16 273	2.91	2015.7

表 2.1.2 医药卫生领域 Top 10 工程开发前沿的逐年施引专利数

序号	工程开发前沿	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年
1	肿瘤免疫治疗技术	274	384	470	886	1379	1752
2	智能辅助诊断技术	1237	1702	1930	2509	3164	4433
3	基因编辑技术	108	185	301	500	806	1065
4	基于基因组学大数据疾病预测与干预技术	1470	1547	1689	1943	2329	2551
5	脑机接口技术	513	635	745	918	1120	1129
6	智能可穿戴健康辅助设备	229	507	762	1241	1550	1629
7	基于干细胞的组织重建与器官重塑技术	267	278	236	260	360	319
8	人源化动物模型技术	89	112	98	123	145	190
9	单细胞分析技术	289	321	329	388	525	648
10	组织再生修复材料	852	913	748	925	1062	1091

近 5 年来，以免疫检查点抑制剂和嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（CAR-T）为代表的肿瘤免疫疗法在多种癌症的治疗中都取得了重大突破，也促进了其他肿瘤免疫疗法的蓬勃发展。目前，肿瘤免疫治疗成为继外科手术、放疗、化疗之后第四类已被证明具有显著临床疗效及优势的肿瘤治疗手段。

（2）智能辅助诊断技术

智能辅助诊断是指由计算机在临床诊断中提供辅助病情分析，帮助医生更充分地利用多方面信息，提升诊断质量和诊疗效率。智能辅助诊断技术的应用不仅可以缓解当前医疗资源的不足，而且还会有力地推动医疗体系改革，有助于医疗领域逐步形成新的战略性新型业态。智能辅助诊断技术起源于 20 世纪 50 年代后期，主要经历了三个发展阶段：首先是以知识工程为主的医疗知识梳理、构建与积累阶段；然后是以集传统机器学习与特征工程于一体的浅层语义学习与推理的发展阶段；第三阶段是以海量医疗数据和深度学习方法为典型特征的医疗诊断决策推理自主学习。目前智能辅助诊断技术正处于由第二向第三阶段跨越发展时期。智能辅助诊断技术研发拟解决的关键技术问题主要包括：医疗知识的表征学习问题、基于诊疗思路的复杂推理模型构建问题、智能辅助诊断结果的泛化问题以

及智能诊断模型的生物学可解释性问题等。近年来，世界各国在医学人工智能领域的投资呈现出快速上涨的态势，国内智能辅助诊断相关行业也迅速崛起，2017 年行业产值已经达到 130 亿元以上，增长 40.7%；2018 年有望突破 200 亿元。目前国内外科技巨头都加紧在智能辅助诊断技术领域进行布局，以 IBM、谷歌和西门子为代表的国外科技公司在智能辅助诊断领域深耕多年，积累了大量的发明专利，形成了一定的技术壁垒；国内的腾讯、联影智能、科大讯飞等高新技术企业近几年也在多个关键方向上取得了重要突破，逐步形成了适应我国国情的智能辅助诊断技术的发展道路。

（3）基因编辑技术

基因编辑是指对基因组中的特定 DNA 片段进行敲除、加入、替换操作。目前，基因编辑技术已广泛应用于动物模型的构建、新药靶点的筛选、动植物育种等方面，并逐步从实验室走入临床，应用于抗病毒治疗、CAR-T 细胞治疗、血液疾病治疗等。从 1994 年第一代巨型核酸酶技术出现，到第二代锌指核酸酶（ZFNS）和转录激活样效应因子核酸酶（TALEN）技术普及，基因编辑技术经历了不算漫长但效率和精准度都异常艰难的 20 年。2012 年，第三代基因编辑技术 CRISPR/Cas 问世，

为基因编辑带来了质的飞越。目前基因编辑技术已经可以简易、高效地在活细胞内对基因组单个位点或多个位点进行编辑。同时，以 CRISPR/Cas 技术为基础发展起来的其他相关技术，如基因激活、基因抑制、RNA 编辑、表观遗传编辑、单碱基编辑等，为生物学研究、疾病发生、发展机制研究及疾病治疗提供了强有力的工具。基因编辑研发拟解决的关键技术问题包括：编辑工具本身效率和精准度提升以及基因编辑体系高效递送的问题，扩大编辑窗口问题，脱靶风险评估和开发新一代高精度、零脱靶风险的基因编辑工具问题，编辑工具应用于实际工作特别是临床中的操作问题，寻找 RNA 编辑工具等问题。从 2012 年 CRISPR/Cas 被发现以来，基因编辑领域如同打开了阀门一般，科学研究领域的文章呈井喷式发表，它有巨大的市场应用前景，特别是在临床应用领域。

（4）基于基因组学大数据疾病预测与干预技术

基因组学大数据是以人类基因组、转录组、表观组和代谢组数据为代表的多层次、高维度数据。近年来，二代和三代测序技术的快速发展使得基因组学大数据呈爆发式增长并为疾病的研究带来新的机遇和挑战。一方面，基因组学大数据能够帮助理解复杂疾病的发病原因，推动疾病的预防和干预。另一方面，基因组学大数据的复杂性使得其向临床的转化发展缓慢。在疾病预测方面，相对于传统的生理生化检测，利用基因组学大数据预测疾病具有早、准、无创等优势，如血液 cfDNA 的检测能够帮助医生筛选出早期癌症。在疾病干预过程中，基因组学大数据能够提高用药和治疗的准确度，对不同患者基因组学大数据的分析有助于个性化医疗的实施。然而，基因组学大数据大规模应用于临床还需要解决三个问题。首先，人们对基因组学大数据的理解还不够深入，对于特定疾病发病的关键基因及其作用方式还需进一步验证。其次，测序技术尚不成熟，用于疾病检测的芯片较少。最后，适用

于基因组学大数据临床应用的法律法规还未制定完善，特别是基因组学大数据的存放和获取等问题亟需解决。以表观组为例，虽然目前已有数千篇研究报道疾病相关的表观组改变，但获得 FDA 认可的可用于治疗的表观药物仅有四种。中国作为人口大国，在基因组学大数据的研究方面具有巨大优势，目前已开展了众多针对中国人群的基因组学大数据研究。然而国内对于基因组学大数据的研究还存在若干瓶颈，如测序技术、仪器、试剂等严重依赖美国，为解决数据集中管理共享问题的国家基因组大数据中心刚刚成立。未来，随着测序技术的发展和研究的深入，基因组学大数据将会在疾病的预测和干预中发挥越来越重要的作用。

（5）脑机接口技术

脑机接口（BCI），是一种通过检测中枢神经系统活动并将其转化为人工输出，来替代、修复、增强、补充或者改善中枢神经系统的正常输出，从而改变中枢神经系统与内外环境之间的交互作用的技术。脑机接口技术通过置于头皮或颅内的电极等传感器采集脑神经活动信号，经过信号处理、特征提取、模式识别等过程，可获知人的控制意图、认知或心理状态、神经系统疾病状态等信息，为运动、语言等功能残缺的患者提供新的控制、交流通道或康复手段，也可为健康人群提供更多信息输出通道。随着脑电信号采集技术与信号处理技术的发展成熟，脑机接口技术已逐渐走入临床应用，在诸如中风、注意力缺陷等脑损伤或其他神经系统疾病患者的临床康复中表现出色，为高位截瘫、肌萎缩性侧索硬化症等运动功能障碍患者提供新的运动功能替代方案，为情绪、疲劳、意识状态等的检测和识别提供客观指标。因其在军用和民用领域的广阔前景，我国和欧美发达国家均高度重视对脑机接口技术研究的投入，近年来陆续出现了一系列技术初创公司，并陆续实现技术突破、推出新型产品，基于脑机接口技术的临床康复和日常应用产品已形成一定规模，并且其市场规模持续高速增长。高

空间分辨率的脑神经电、磁信号采集技术、信号分析技术的智能化、高集成度软硬件平台的开发，将是促进脑机接口技术突破的关键，脑机接口技术与材料科学、纳米技术、机器人技术、人工智能技术的深度融合，将为众多神经系统疾病的诊断和康复带来新希望，也将促使脑机接口技术真正成为人人可用的人脑与计算机之间高性能信息交互的通道，在未来军用和民用领域都将产生巨大效益。

（6）智能可穿戴健康辅助设备

智能可穿戴健康辅助设备是指能对人体的生理指标进行感知、记录、分析、调控、干预，甚至帮助治疗疾病、维护健康的可穿戴设备。随着电子信息技术的不断发展，智能可穿戴健康辅助设备经历了由附属于智能手机应用的 1.0 时代，到独立通信、智能运行的 2.0 时代，再到以边缘计算、个人数据服务为基础的 3.0 新时代。随着大众健康观念的提升及边缘计算、云计算、大数据、人工智能技术的进一步发展，智能可穿戴健康辅助设备已进入快速成长期，其智能化操作，随时随地监测、预防、治疗疾病的特性为亚健康人群、老年群体以及职业病、慢性疾病和高危人群提供了长期治疗、及时预警的可能。据预测，到 2020 年前后全球可穿戴设备将达到 60 亿美元的市场规模，可穿戴设备数目也将比上一年增长 15.3%，达到 19 850 万台。随着电子设备硬件运算能力、软件算法性能的不断发展，现代医学疾病谱的不断完善，以及国家政策对发展新型穿戴式医疗设备的大力扶持，未来智能可穿戴检测设备将会蓬勃发展：产品功能更加聚焦，个人数据更加完善，用户体验更加良好，远程医疗更加普及，在显著降低医疗成本的同时，提升医疗的普及程度、覆盖范围与专业化水准，最终达到疾病预防的目的，从而推进大众健康。

（7）基于干细胞的组织重建与器官重塑技术

基于干细胞的组织重建与器官重塑技术是指以干细胞为重要元素与生物材料、组织微环境要素、

3D 生物打印等组织工程构建技术为一体的制备仿生组织与器官的生物医学工程技术。其涉及到的关键技术问题有：具有靶组织器官功能的干细胞或干细胞源的功能细胞；生物力学性适可，生物相容性良好的可降解材料；适应组织再生的血供、因子、细胞基质等组织微环境要素；先进的 3D 生物打印等相关构建技术。该技术的发展将进一步推动人类对生命发育过程、正常组织器官功能维持、疾病发生与发展、组织器官再生与功能重建的深入探索与认识；并从多维度模拟并仿生制备组织与器官，从成分仿生、结构仿生，到功能重建，实现组织器官重建，实现从基础向人体应用的转化；为人类健康提供新技术、新方法与新产品；为提升与改善患者生活质量、延长健康寿命提供可行性途径；为组织工程与再生医学新兴产业发展提供强大的支撑。

（8）人源化动物模型技术

人源化动物模型技术是指在实验动物体内实现特定人类细胞或组织器官的长期稳定生长与分化，可用于高度模拟人类组织器官的生理功能和相关疾病的发生发展过程，为疾病的相关基础和防治等研究提供重要支持。其关键技术问题包括新型人源化动物模型的构建技术、受体实验动物资源库的发展、模型标准化体系的建立、模型规模化构建与应用技术等方面。人源化动物模型可在尽可能接近于人体自然的状态下实现对人类重要疾病过程的多维度多模态模拟，并开展相关新型药物或者防治方法的筛选与评价研究，特别是在具有严格人类种属特异性的疾病或病原体研究中具有不可替代的优越性。目前，人源化动物模型技术在国内外均受到高度关注与重视，相关技术和新型模型发展十分迅速。近年来已在多种单组织或器官的人源化动物模型上取得较大进展，已成功构建了多种重要人类病原体与疾病的人源化动物模型，并在相关新型药物和治疗方法的基础与应用研究中发挥了重要作用。后续将以人类干细胞和新型模式动物研究为基础，以细胞体内诱导分化技术和器官重建技术为突破口，发展高

效的同时具有多种同源组织器官和免疫系统的新型人源化动物模型，研制包括重要感染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等的新型人源化感染与疾病动物模型。同时，将逐步实现人源化动物模型的标准化，并建立规模化的构建与应用技术体系。我国目前已在该领域建立了良好的发展基础，根据目标需求和依托优势资源建立了多种人源化动物模型，具备较强的持续发展能力。

（9）单细胞分析技术

单细胞分析技术指的是研究单个细胞基因组、转录组、蛋白质组、代谢组的一系列组学技术，是定义细胞类型、状态、分化轨迹，细胞相互作用最直接有效的手段。自2009年以来，基于高通量测序、质谱流式细胞、单分子成像等技术领域的飞速发展，单细胞分析实现了从一个细胞的转录组分析拓展到同时对几万个甚至上百万个细胞进行转录组、基因组、代谢中间产物、细胞表面抗原分子等多层面组学分析。这些技术突破使得绘制人类与各种模式生物体内所有细胞图谱成为可能。迄今为止，2016年启动的国际间合作的人类细胞图谱计划已初步完成构建免疫系统、神经系统、表皮等多种器官组织里的单细胞图谱，为发现和定义正常与疾病细胞的类型提供了重要参考图谱。同时，世界上多个实验室对于生殖发育早期阶段、肿瘤、患者治疗过程的单细胞研究成果，正在不断更新我们对发育和疾病中细胞动态分化与克隆演变过程的理解。随着高通量测序成本持续降低、单分子质谱与成像技术处理方法的完善、针对单细胞组学数据的新型分析工具的开发与应用，单细胞分析技术将逐步从生物学基础研究推向临床转化研究。在未来的10年里，单细胞分析技术有望推动构建人类所有重大疾病细胞图谱，深化对个体内病变细胞类型、数量以及对药物敏感异质性的认识，从而成为临床精确诊断、个性化治疗和靶向治疗的重要基础。

（10）组织再生修复材料

组织再生修复材料是指能通过材料本身的理化

性质，或通过负载细胞、生长因子、药物等，对组织器官再生以及功能修复起到重要作用的生物材料。目前，组织再生修复材料设计与制备思路包括恢复缺损区域外形和结构，模拟组织生长发育生理微环境，精确调控组织再生进程、实现宿主与材料相互反应等。组织再生修复材料体现了材料学、生物学、医学及先进制造技术等多领域交叉学科的发展。目前组织再生修复材料已成功应用于皮肤、血管、角膜、骨、软骨以及口腔软、硬组织等缺损的再生修复中。此外，结合数字医学技术和3D打印技术，组织再生修复材料还可用于缺损的个性化精准治疗。利用组织再生材料构建微组织、类器官或器官芯片，除用于组织再生外，还可用于发育学的研究和药物筛选等临床药理学的研究。由于人口老龄化等原因，各种人体组织和器官损伤等功能缺失或残障的人口数量与日俱增，单纯依靠传统的治疗模式难以解决组织和器官缺损修复等诸多问题，使得组织再生修复材料的市场需求不断增加。据预测，全球再生医学的市场规模将从2018年的100.7亿美元，增长到2025年的489.7亿美元，复合年增长率为25.4%。作为再生医学的重要组成部分，组织再生修复材料具有极大的发展空间。现在组织再生修复材料研发面临一些瓶颈问题亟待突破，例如材料诱导性能不足，组织再生过程缓慢；组织器官结构和功能的复杂性及大块组织器官再生的限制；机体状态的差异等。因此，提升材料诱导活性、构建大块复杂组织器官功能化再生材料、综合实现个性化再生需求等是本领域研究的发展趋势。

2.2 Top3 工程开发前沿重点解读

2.2.1 肿瘤免疫治疗技术

肿瘤免疫治疗是应用免疫学的原理和方法，通过激发和增强机体抗肿瘤免疫应答来治疗癌症的一类方法。肿瘤免疫疗法主要包括癌症疫苗、特异性单克隆抗体靶向疗法、细胞因子疗法、免疫检查点

抑制剂和过继性细胞疗法等。肿瘤免疫治疗在过去十年的临床医学转化中发展迅速，其应用已经挽救了大量晚期癌症患者的生命，显著改善患者生存质量并延长生存期，成为治愈晚期癌症的新希望。同时对当代医学技术的发展和医疗卫生系统的改革具有重大推动作用，已经对各国社会福利与医疗体系的可持续发展产生深远影响。肿瘤免疫治疗起源于1893年首例肿瘤疫苗的问世，到20世纪90年代，以白介素-2（IL-2）为代表的细胞因子疗法和单克隆抗体靶向疗法给肿瘤免疫治疗带来曙光。2013年《Science》将肿瘤免疫疗法评为十大科学突破之首。近5年来，以免疫检查点抑制剂和嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（CAR-T）为代表的肿瘤免疫疗法在多种癌症的治疗中都取得了重大突破，也促进了其他肿瘤免疫疗法的蓬勃发展。目前，肿瘤免疫治疗成为继外科手术、放疗、化疗之后第四类已被证明具有显著临床疗效及优势的肿瘤治疗手段。

肿瘤免疫治疗拟解决的关键技术问题主要包括：寻找肿瘤特异性靶标问题，研究肿瘤免疫逃逸机制及其对策问题，克服实体肿瘤微环境和异质性问题，生物标志物鉴定和应用问题，研发更持久有效的免疫疗法问题，改善免疫疗法安全性问题，开发新的肿瘤免疫疗法及联合治疗技术问题。肿瘤患者数量逐年增加，市场需求非常巨大。肿瘤免疫疗法作为一种革命性地改变癌症治疗标准和理念的新兴产业，全球市场增长迅速。2016年全球肿瘤免疫疗法的市场规模达619亿美元，伴随着市场需求的不断上升，其市场规模不断增加，预计到2021年将增长至1200亿美元，年复合增长率保持在14%以上。随着肿瘤免疫疗法的飞速发展，全球肿瘤免疫治疗药物数目将持续增加，参与肿瘤免疫疗法项目的研发机构与企业数目不断增长，中国科研机构研发水平与世界逐渐接轨，在全球肿瘤免疫疗法研发项目排名中崭露头角。2013—2018年在肿瘤免疫治疗技术开发前沿的专利中，中国申请数量占比达到了18.51%，在专利数量方面仅次于美国，是

在生物医药该细分领域的前沿进行重点布局国家之一，但专利被引用总量及平均被引频次和美国差距较大，专利质量有较大的提高空间。肿瘤免疫治疗目前国际上研究的热点领域包括：癌症疫苗：利用含有肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原的活性物质和处理后的肿瘤细胞等来诱患者自身特异性免疫应答，克服免疫抑制状态来抑制肿瘤生长的主动免疫治疗方法。特异性单克隆抗体靶向疗法：针对肿瘤特异性抗原设计合成的单克隆抗体通过修饰肿瘤细胞信号级联或肿瘤-基质相互作用直接杀伤肿瘤细胞，也可通过抗体依赖性细胞毒性（ADCC）效应和补体依赖性细胞毒性（CDC）作用等效应机制特异性杀伤肿瘤细胞。细胞因子疗法：通过具有多种生物活性的细胞因子发挥直接的抗肿瘤作用或间接增强抗肿瘤免疫应答。如肿瘤坏死因子（TNF- α ）和白介素6（IL-6）直接影响肿瘤细胞的生长和存活。IL-2和干扰素（IFN- γ ）促进T细胞和自然杀伤（NK）细胞的生长和活化。

免疫检查点抑制剂：利用免疫检查点分子的特异性抗体阻断免疫抑制信号（如PD-1/PD-L1，CTLA-4等），激活免疫细胞识别并持久杀伤肿瘤细胞。过继性细胞疗法：从肿瘤患者体内分离免疫活性细胞，在体外进行扩增和功能鉴定后回输给患者，达到直接杀伤肿瘤细胞或激发机体的免疫应答杀伤肿瘤细胞的目的。目前具有代表性的过继性细胞疗法CAR-T是利用基因工程技术修饰T细胞，使之能够以非MHC限制性的方式特异性地识别肿瘤细胞并直接进行高效杀伤，具有精准、靶向、持久的癌症治疗作用。近年来全球肿瘤发病率不断上升，我国是全球肿瘤患者人数最多的国家，且肿瘤发病率和死亡率仍在持续走高，据Global Oncology Trend 2019报道，2018年中国的肿瘤治疗市场规模高达约90亿美元，年增长达11.1%。肿瘤免疫疗法的快速发展挽救了大量癌症患者的生命，改善生存质量，甚至使患者回归工作岗位，减轻整体社会负担，促进经济发展，具有巨大的经济价值和深远

的社会价值。随着近年来中国在肿瘤免疫治疗领域相关创新药政策的推进及研发力度的增强，越来越多的科研机构 and 医药企业涌入该行业市场，尤其在过继性细胞疗法新兴领域进行了重点布局，目前我国肿瘤免疫治疗开发整体水平正处在不断攀升并实现巨大飞跃的大好时机。相信未来，在我国肿瘤免疫治疗领域已取得的良好成果基础之上，充分发挥我国临床样本资源优势，优化资源配置，通过产学研医的合作交流与基因组学、蛋白质组学、系统生物学等前沿学科紧密结合，紧跟应用免疫学研究的前沿趋势，有望打破国际垄断和技术封锁，在免疫治疗领域的全球竞争中确立我国的产业领先地位，最终为促进医疗健康事业的发展做出贡献。

2013—2018 年“肿瘤免疫治疗技术”开发前沿的专利，排名前 3 的国家或地区为美国、中国、德国，其中中国申请人的专利占比达到了 18.51%，在专利数量方面仅次于美国，是该工程开发前沿的重点布局国家之一，但平均被引频次仅为 1.72（见表 2.2.1），证明专利质量尚有提高空间。从专利产出的国家之间的合作网络（见图 2.2.1）来看，美国和瑞士、中国、英国以及德国合作较为密切。

专利产出排名前 3 的机构分别是德克萨斯大学系统（The Board of Regents of the university of

Texas System）、美国丹娜法伯癌症研究所（Dana-Farber Cancer Institute Inc.）和百时美施贵宝公司（Bristol-Myers Squibb Company）（见表 2.2.2）。而从主要机构间的合作网络（见图 2.2.2）来看，诺华公司（Novartis AG）和宾夕法尼亚大学（The Trustees of the university of Pennsylvania）之间、罗氏公司（F. Hoffmann-LA Roche AG）和基因泰克公司（Genentech Inc.）之间存在长期合作关系。

2013—2018 年“肿瘤免疫治疗技术”开发前沿中热点领域“单克隆抗体靶向疗法”和“过继性细胞疗法”的专利数量比重较大，并且逐年攀升。中国申请人在“单克隆抗体靶向疗法”中申请的专利占比达到了 15.76%，美国申请的专利占比为 60.39%。中国申请人在“过继性细胞疗法”中的专利数量占比达到了 34.54%，在专利数量方面仅次于美国 44.13%。2018 年，中国申请人在“过继性细胞疗法”中的专利数量占比达到了 36.50%，美国申请的专利占比为 43.10%（见图 2.2.3），说明中国在过继性细胞疗法新兴领域进行了重点布局，在专利数量方面具有赶超美国的态势。

综合以上统计分析结果，在“肿瘤免疫治疗技术”开发前沿领域，我国目前处于与国外同类专利跟跑的态势，在专利数量方面比重较大，是该领域

表 2.2.1 “肿瘤免疫治疗技术”开发前沿中专利的主要产出国家或地区

序号	国家 / 地区	公开量	公开量比例	被引数	被引数比例	平均被引数
1	USA	2786	55.50%	11 927	71.27%	4.28
2	China	929	18.51%	1596	9.54%	1.72
3	Germany	266	5.30%	1321	7.89%	4.97
4	UK	198	3.94%	554	3.31%	2.80
5	Switzerland	189	3.76%	1829	10.93%	9.68
6	Japan	178	3.55%	234	1.40%	1.31
7	France	163	3.25%	765	4.57%	4.69
8	Canada	81	1.61%	230	1.37%	2.84
9	Israel	78	1.55%	159	0.95%	2.04
10	Australia	71	1.41%	50	0.30%	0.70

表 2.2.2 “肿瘤免疫治疗技术” 开发前沿中专利的主要产出机构

序号	机构	公开量	公开量比例	被引数	被引数比例	平均被引数
1	TEXA	113	2.25%	405	2.42%	3.58
2	DAND	100	1.99%	725	4.33%	7.25
3	BRIM	89	1.77%	896	5.35%	10.07
4	USSH	88	1.75%	287	1.71%	3.26
5	NOVS	87	1.73%	1280	7.65%	14.71
6	UPEN	83	1.65%	1324	7.91%	15.95
7	HOFF	77	1.53%	689	4.12%	8.95
8	IMMA	67	1.33%	215	1.28%	3.21
9	GETH	65	1.29%	570	3.41%	8.77
10	SLOK	59	1.18%	367	2.19%	6.22

注：TEXA 表示 The Board of Regents of the university of Texas System；DAND 表示 Dana-Farber Cancer Institute Inc.；BRIM 表示 Bristol-Myers Squibb Company；USSH 表示 The United States of America as represented by the Secretary department of Health & Human Service；NOVS 表示 Novartis AG；UPEN 表示 The Trustees of the university of Pennsylvania；HOFF 表示 F. Hoffmann-LA Roche AG；IMMA 表示 Immutics Biotechnologies GmbH；GETH 表示 Genentech Inc.；SLOK 表示 Memorial Sloan Kettering Cancer Center。

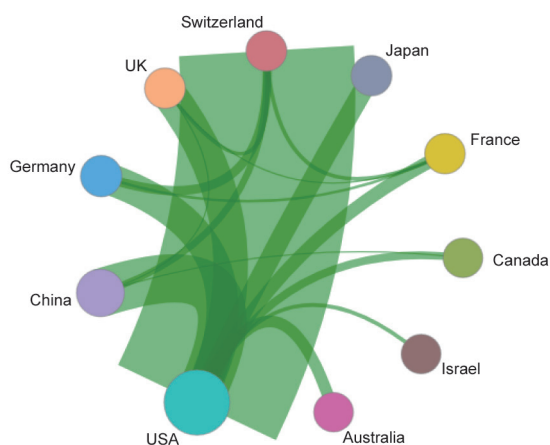


图 2.2.1 “肿瘤免疫治疗技术” 开发前沿的主要国家或地区间合作网络

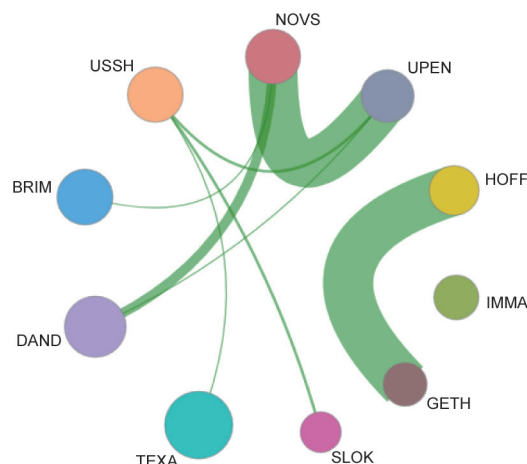


图 2.2.2 “肿瘤免疫治疗技术” 开发前沿的主要机构间合作网络

专利的重点布局国家之一。

2.2.2 智能辅助诊断技术

智能辅助诊断是指由计算机在临床诊断中提供辅助病情分析，帮助医生更充分地利用多方面信息，提升诊断质量和诊疗效率。智能辅助诊断技术的应用不仅可以缓解当前医疗资源的不足，而且还会有力地推动医疗体系改革，有助于医疗领域逐步

形成新的战略性新型业态。智能辅助诊断技术起源于 20 世纪 50 年代后期，主要经历了三个发展阶段：首先是以知识工程为主的医疗知识梳理、构建与积累阶段；然后是以集传统机器学习与特征工程于一体的浅层语义学习与推理的发展阶段；第三阶段是以海量医疗数据和深度学习方法为典型特征的医疗诊断决策推理自主学习。目前智能辅助诊断技术正处于由第二向第三阶段跨越发展时期。

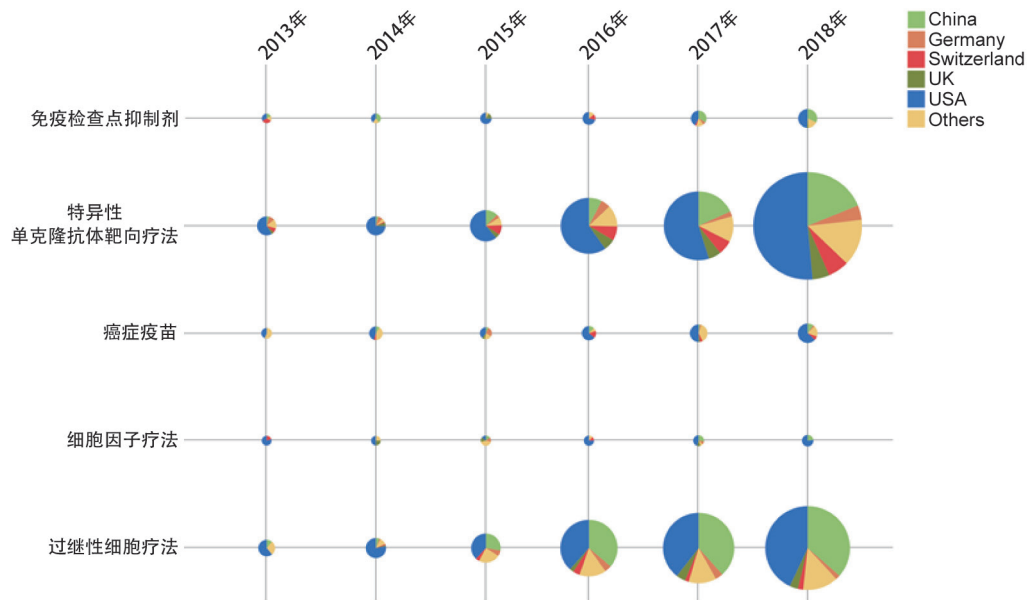


图 2.2.3 “肿瘤免疫治疗技术”开发前沿中热点领域专利的主要产出国家或地区

智能辅助诊断技术研发拟解决的关键技术问题主要包括：医疗知识的表征学习问题、基于诊疗思路的复杂推理模型构建问题、智能辅助诊断结果的泛化问题以及智能诊断模型的生物学可解释性问题等。近年来，世界各国在医学人工智能领域的投资呈现出快速上涨的态势，国内智能辅助诊断相关行业也迅速崛起，2017年行业产值已经达到130亿元以上，增长40.7%；2018年有望突破200亿元。目前国内外科技巨头都加紧在智能辅助诊断技术领域进行布局，以IBM、谷歌和西门子为代表的国外科技公司在智能辅助诊断领域深耕多年，积累了大量的发明专利，形成了一定的技术壁垒；国内的腾讯、联影智能、科大讯飞等高新技术企业近几年也在多个关键方向上取得了重要突破，逐步形成了适应我国国情的智能辅助诊断技术的发展道路。

2013—2018年，从“智能辅助诊断技术”前沿发明专利的申请情况来看，美国、中国和日本占据了专利申请量的前三名，其中中国申请的专利占比达到了25.01%，是该工程开发前沿的重点布局国家之一，但平均被引频次仅为0.93，远低于美日

等发达国家，反映出我国的专利质量和基础研究尚待进一步提升。目前智能辅助诊断技术发展的几个热点方向主要包括：面向医学大数据的深度学习底层数学模型：构建数学模型是建立智能辅助诊断技术的基础，医疗数据所描述的分子、细胞、组织、器官通常具有多维度属性，研究深度学习底层数据模型可以作为一个接口把多维度的数据连接起来，进而揭示数据的本质属性以及背后的逻辑关系。

影像组学智能分析：利用人工智能技术，全方位处理X射线、CT、核磁共振、正电子断层扫描、超声、病理等全模态的影像数据，为医生提供全栈式的智能辅助决策，从而有效提高医生诊疗效率和诊断精度。基因组学智能诊断：利用智能分析方法解码癌症等重大疾病背后的基因信息，通过开发基于人工智能的辅助决策系统，从海量基因数据中分析出癌细胞的生物标记物，进而对癌细胞在体内的活动进行跟踪和预测。体征监测及智能分析：将智能分析算法集成到随身穿戴设备的持续、即时和跟踪监测中，构建深度学习网络模型对心电图、连续血糖等体征数据进行分析，不仅可以在第

一时间对潜在的疾病进行预警，而且还能够为后续的诊断提供重要的参考依据。临床数据智能辅助决策：开发基于人工智能的临床数据管理平台，将临床数据结构化、模型化，并结合数据挖掘等智能分析方法，监控临床治疗体征，评估诊断方法，可视化数据结果，从而将临床决策规划嵌入到临床治疗过程中，进而指导医生的医疗行为。

智能辅诊自然语言处理：主要研究人工智能技术处理及运用自然语言，为患者进行症状分析，并提供就诊建议、导诊和导医决策、电子病历的录入等个性化的医疗服务，从而提升就诊效率、提高病历质量。医学人工智能专用芯片：医学人工智能专用芯片是智能辅助诊断技术实际应用的算力保障，不仅需要适应专业医疗场景下对实时性的要求，而且还需要充分支持医学诊断所涉及的各种深度学习算法的加速与优化，从而提供更加快速、更加准确的医学诊断。医疗辅助机器人，是一个交叉领域，不仅涉及智能辅助诊断技术，包括对病灶的自动识别、诊断和决策，而且还涉及机器人、生物材料以及无线传输等高精尖技术，通过这些技术的有机融合，推动胶囊机器人、手术机器人等高端医疗装备的升级发展。随着人工智能的迅速发展，人工智能在医疗场景中的技术积累愈发成熟，智能辅助诊断作为这一领域的典型技术受到了国际社会的广泛关注。尤其在我国，由于具有医疗大数据的独特优势，为智能辅助诊断技术的发展提供了基础条件。然而，各个医院之间由于存在信息系统不匹配，导致“信息孤岛”现象非常明显，与此同时医疗数据的标准化、结构化严重不足造成了有用的医疗数据非常匮乏，这些现状都严重制约了智能辅助诊断技术的发展。虽然目前已开发的面向各种疾病的智能辅助诊断系统都宣称具有较高的诊断精度，但是距离实际应用还存在一定差距。各企业或高校、科研院所在开发智能诊断模型时都是建立在自备的有限数据库基础之上，而实际应用场景往往更加复杂，因此在未得到大规模临床检验证实之前均无实用价值

可言。但随着业界与医院合作的日趋紧密，未来有望建立多中心的智能辅助诊断临床验证开放平台，将会为智能辅助诊断技术的临床应用创建有利的条件。另一方面，智能辅助诊断技术对医疗责任的辨识带来诸多障碍，特别是在判定医疗过失中的责任范围，需要完善智能辅助诊断相关的法律法规，明确医疗责任主体，清晰权责范围。当前，我国借助对人工智能国家级开放平台的建立汇聚了众多医学人工智能领域的高端人才，加快推进智能辅助诊断技术朝着更深层次的跨学科方向发展，努力应对未来的技术挑战。

“智能辅助诊断技术”工程开发前沿的专利排名前3的国家为美国、中国和日本，其中中国作者申请的专利占比达到了25.01%，在专利数量方面仅次于美国，是该工程开发前沿的重点布局国家之一，但平均被引频次仅为0.93（见表2.2.3），远低于其他国家，证明专利质量尚待提升。从专利产出的国家之间的合作网络（见图2.2.4）来看，美国和日本、加拿大合作较为密切。专利产出排名前3的机构分别是美国火山公司（Volcano Corporation）、美国国际商业机器公司（International Business Machines Corporation）和德国西门子公司（SIEMENS AG）（见表2.2.4）。从主要机构间的合作网络（见图2.2.5）来看，西门子公司（SIEMENS AG）和Cerner创新公司（Cerner Innovation Inc.）之间存在合作关系。

2.2.3 基因编辑技术

基因编辑是指对基因组中的特定DNA片段进行敲除、加入、替换操作。目前，基因编辑技术已广泛应用于动物模型的构建、新药靶点的筛选、动植物育种等方面，并逐步从实验室走入临床，应用于抗病毒治疗、CAR-T细胞治疗、血液疾病治疗等。从1994年第一代巨型核酸酶技术出现，到第二代锌指核酸酶（ZFNs）和转录激活样效应因子核酸酶（TALEN）技术普及，基因编辑技术经历

表 2.2.3 “智能辅助诊断技术” 工程开发前沿中专利的主要产出国家或地区

序号	国家 / 地区	公开量	公开量比例	被引数	被引数比例	平均被引数
1	USA	6556	43.78%	33 029	71.10%	5.04
2	China	3745	25.01%	3485	7.50%	0.93
3	Japan	967	6.46%	2047	4.41%	2.12
4	South Korea	868	5.80%	1073	2.31%	1.24
5	Germany	541	3.61%	1500	3.23%	2.77
6	Netherlands	488	3.26%	1041	2.24%	2.13
7	Canada	297	1.98%	1244	2.68%	4.19
8	Israel	209	1.40%	920	1.98%	4.40
9	Taiwan of China	193	1.29%	318	0.68%	1.65
10	France	190	1.27%	330	0.71%	1.74

表 2.2.4 “智能辅助诊断技术” 工程开发前沿中专利的主要产出机构

序号	机构	公开量	公开量比例	被引数	被引数比例	平均被引数
1	PHIG	465	3.11%	1101	2.37%	2.37
2	IBMC	352	2.35%	478	1.03%	1.36
3	SIEI	318	2.12%	1257	2.71%	3.95
4	SMSU	204	1.36%	582	1.25%	2.85
5	HEAR	198	1.32%	793	1.71%	4.01
6	GENE	130	0.87%	327	0.70%	2.52
7	BSCI	112	0.75%	319	0.69%	2.85
8	MEDT	95	0.63%	519	1.12%	5.46
9	UBIO	88	0.59%	343	0.74%	3.90
10	CRNR	79	0.53%	213	0.46%	2.70

注：PHIG 表示 Volcano Corporation；IBMC 表示 International Business Machines Corporation；SIEI 表示 SIEMENS AG；SMSU 表示 Samsung Electronics Co., Ltd.；HEAR 表示 HeartFlow Inc.；GENE 表示 General Electric Company；BSCI 表示 Boston Scientific Scimed Inc.；MEDT 表示 Medtronic MiniMed Inc.；UBIO 表示 uBiome Inc.；CRNR 表示 Cerner Innovation Inc.。



图 2.2.4 “智能辅助诊断技术” 工程开发前沿主要国家或地区间的合作网络

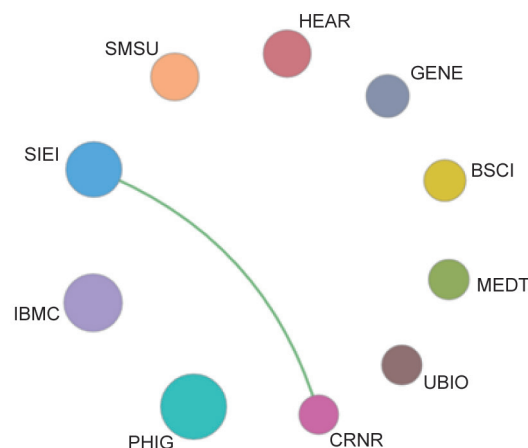


图 2.2.5 “智能辅助诊断技术” 工程开发前沿主要机构间的合作网络

了不算漫长但效率和精准度都异常艰难的 20 年。2012 年，第三代基因编辑技术 CRISPR/Cas 问世，为基因编辑带来了质的飞越。目前基因编辑技术已经可以简易、高效地在活细胞内对基因组单个位点或多个位点进行编辑。同时，以 CRISPR/Cas 技术为基础发展起来的其他相关技术，如基因激活、基因抑制、RNA 编辑、表观遗传编辑、单碱基编辑等，为生物学研究、疾病发生、发展机制研究及疾病治疗提供了强有力的工具。

基因编辑研发拟解决的关键技术问题包括：编辑工具本身效率和精准度提升以及基因编辑体系高效递送的问题，扩大编辑窗口问题，脱靶风险评估和开发新一代高精度、零脱靶风险的基因编辑工具问题，编辑工具应用于实际工作特别是临床中的操作问题，寻找 RNA 编辑工具等问题。从 2012 年 CRISPR/Cas 被发现以来，基因编辑领域如同打开了阀门一般，科学研究领域的文章呈井喷式发表，它有巨大的市场应用前景，特别是在临床应用领域。与之相应的是专利技术申请数量攀升。全球“基因编辑技术”工程开发前沿的专利，排名前 3 的国家或地区为美国、中国、西班牙，其中中国专利占比达到了 28.23%，在专利数量方面仅次于美国，是该工程开发前沿的重点布局国家之一（见表 2.2.5）。从各国家之间的合作网络（见图 2.2.6）来看，美国和瑞士合作较为密切。值得一提的是“基因编辑技术”的核心技术专利，特别是最早期的一批基础核心专利在欧美国家中，这也是中国在该领域的专利数量不低，但平均被引频次仅为 2.14（见表 2.2.5），在 Top 10 产出国家中专利平均被引数排名第 7，专利质量有待加强的客观原因之一。专利产出排名前 3 的机构分别是哈佛大学（Harvard College）、麻省理工学院（Massachusetts Institute of Technology）和博德研究所（The Broad Institute Inc.）（见表 2.2.6）。从主要机构间的合作网络（见图 2.2.7）来看，排名前 3 的机构之间存在密切的

合作关系。综合以上统计分析结果，“基因编辑技术”开发前沿我国目前处于与国外同类专利跟跑的态势，在专利数量方面比重较大，是该开发前沿的重点国家之一。

“基因编辑技术”目前在国际上的发展热点领域包括：对单碱基突变疾病的治疗：基因编辑技术可以在分子水平对目的 DNA 的缺陷进行修正，从而治疗因 DNA 突变造成的疾病。该方法可以选择将病毒包被的基因编辑体系递送到致病位点，在局部区域内对疾病进行在体基因治疗，如遗传性失明、耳聋等。对于非局部病变疾病，可通过体外对患者细胞进行基因编辑，再将编辑后的细胞回输病人体内，如地中海贫血病。癌症治疗，在体外结合 CAR-T 技术，对患者本身细胞进行基因编辑，制备靶向患者肿瘤的杀伤性 T 细胞，将该类 T 细胞重新回输患者体内，从而治疗癌症。表观遗传疾病治疗及体内转分化治疗，如利用 CRISPR/dCas9 技术，对在体细胞进行打开或关闭表观遗传印记操作从而治疗表观遗传疾病。如对在体细胞进行基因激活有望将神经胶质细胞转分化为神经细胞从而治疗神经退行性疾病。临床诊断试剂盒开发，利用 Cas 可以靶向特定核酸功能，再辅以可见信号级联放大体系，CRISPR/Cas 系统可以从患者样本中检测到微量病原核酸序列。新药靶点筛选，利用 CRISPR/Cas 系统可高通量筛选性能，从而开发出疾病新药。动物模型构建，利用 CRISPR/Cas9 可高效率地制备动物模型，无论是小型模式生物果蝇、线虫、大小鼠还是大动物非人灵长类猴子都可以达到前所未有的效率和准确性，为科学研究或者临床试验提供有力工具。动植物育种，对动物和植物进行基因编辑，获得预期性状亲本，为农业和畜牧业提供优良种子。“基因编辑技术”广阔的应用前景将会助力未来世界的发展，特别是医疗卫生行业，随着人口老龄化加剧，疾病人群随之攀升，基因治疗需求缺口巨大，基因药必将是各个国家争

相进入的蓝海市场。虽然中国在“基因编辑技术”专利申请中属于跟跑态势，专利数量比重较大，但是基础核心专利在欧美国家中，我们要开发新药必将运用到基础技术，也必将承担高额的专利费用；中国基因治疗产业不健全，基因治疗概念在国外已经有几十年的积累，虽然我国的基础科学研究已经

接近欧美科学家水平，但是在中国基因治疗产业才刚刚开始，先天经验和社会政策配套不到位；基因编辑本身的脱靶问题成为阻碍基因治疗甚至整个“基因编辑技术”领域发展的绊脚石。如实地检测基因编辑脱靶效应以及获得高精度的编辑工具是全世界该领域专家的共同目标。

表 2.2.5 “基因编辑技术”工程开发前沿中专利的主要产出国家或地区

序号	国家 / 地区	公开量	公开量比例	被引数	被引数比例	平均被引数
1	USA	1433	48.33%	12 651	77.31%	8.83
2	China	837	28.23%	1789	10.93%	2.14
3	Spain	142	4.79%	28	0.17%	0.20
4	Switzerland	90	3.04%	651	3.98%	7.23
5	France	80	2.70%	669	4.09%	8.36
6	South Korea	79	2.66%	145	0.89%	1.84
7	Japan	68	2.29%	139	0.85%	2.04
8	Germany	55	1.85%	203	1.24%	3.69
9	UK	49	1.65%	203	1.24%	4.14
10	Canada	38	1.28%	120	0.73%	3.16

表 2.2.6 “基因编辑技术”工程开发前沿中专利的主要产出机构

序号	机构	公开量	公开量比例	被引数	被引数比例	平均被引数
1	HARD	144	4.86%	2696	16.48%	18.72
2	MASI	133	4.49%	4066	24.85%	30.57
3	BROD	97	3.27%	3619	22.12%	37.31
4	REGC	79	2.66%	510	3.12%	6.46
5	SAGM	47	1.59%	672	4.11%	14.30
6	EDIT	44	1.48%	521	3.18%	11.84
7	GEHO	42	1.42%	531	3.25%	12.64
8	CECT	33	1.11%	542	3.31%	16.42
9	CRIS	33	1.11%	131	0.80%	3.97
10	STRD	31	1.05%	121	0.74%	3.90

注：HARD 表示 Harvard College；MASI 表示 Massachusetts Institute of Technology；BROD 表示 The Broad Institute Inc.；REGC 表示 The Regents of the University of California；SAGM 表示 Sangamo Therapeutics Inc.；EDIT 表示 Editas Medicine Inc.；GEHO 表示 The General Hospital Corporation；CECT 表示 Collectis；CRIS 表示 CRISPR Therapeutics AG；STRD 表示 The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University。

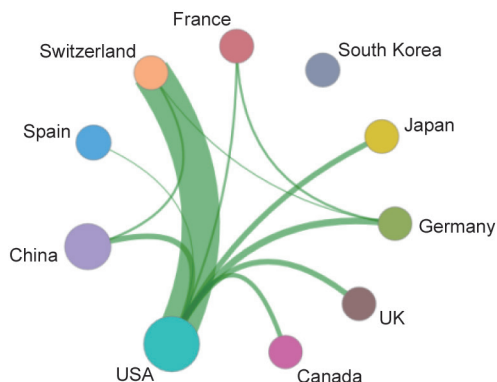


图 2.2.6 “基因编辑技术”工程开发前沿的主要国家或地区间合作网络

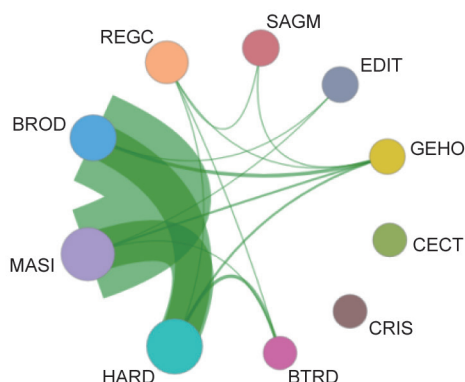


图 2.2.7 “基因编辑技术”工程开发前沿的主要机构间合作网络

领域课题组人员

课题组组长：陈赛娟 张伯礼

院士专家组：

顾晓松 黄璐琦 李 松 李兆申 孙颖浩

田志刚 徐建国 张志愿 董家鸿

其他专家组：

周荣斌 郭德银 易 凡 刘 兵 杨 辉

周大旺 程 功 廖 专 邹文斌 王月英

施 健 肖建如 蒋建新 王林辉 肖 亮

金 钢 盛 媛 李汉忠 郑加生 王海峰

徐 馥 白 果 卢金星 秦成峰 秦 川

张建中 周冬生 程训佳 宋宏彬 夏宁邵

李振军 赵冬梅 程 通 钟 武 周辛波

冯健男 欧阳昭连 韩倩倩 蒋 青 顾忠泽

尧德中 郑海荣 李路明 徐 来 肖小河

郭兰萍 高 月 杨洪军 张卫东 段金廛

萧 伟 李海燕 李建生 王拥军 毛静远

王保和 王泓午 黄宇虹 樊官伟 张 晗

杨 静

工作组：

张文韬 赵西路 奚晓东 严晓昱 陈银银

代雨婷 乔 妞

文献情报组：

仇晓春 邓珮雯 吴 慧 樊 嵘 寇建德

刘 洁 陶 磊 江洪波 陈大明 陆 娇

毛开云 范月蕾 袁银池

领域前沿报告执笔专家：

研究前沿：

田 伟 韩晓光 李兰娟 冯建峰 谢小华

许 丽 赵远锦 周彩存 夏宁邵 程 林

雷群英 乔 杰 戴尅戎

开发前沿：

范晓虎 郑海荣 杨 辉 鲍一明 明 东

田晓华 顾晓松 夏宁邵 刘 峰 蒋欣泉