

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，涉及基础医学、临床医学、医学信息学和生物医学工程、药学、中药学等学科方向，包括“实体瘤的免疫异质性及干预策略研究”“肿瘤动态演进机制研究”“干细胞衰老”“蛋白质折叠结构的精准预测与设计研究”“人工智能辅助药物设计”“生物大分子相分离与相变”“基因组调控机制研究”“新生抗原产生及其在肿瘤免疫中的作用机制”“3D 打印和器官再生”和“人工智能辅助疾病诊疗系统”。各前沿所涉及的核心论文 2016—2021 年的发表情况见表 1.1.2。

(1) 实体瘤的免疫异质性及干预策略研究

实体瘤中普遍存在免疫微环境的异质性，并且随着肿瘤的发展以及治疗干预而在空间上或时间上发生变化。这种免疫异质性与疾病进展和治疗反应性密切相关，准确了解免疫异质性、开展相应的干

预策略研究，对于临床中正确评估免疫异质性、促进更加有效的个体化治疗发展至关重要。在多部位活检取样、多组学测序、单细胞测序以及纵向液体活检（liquid biopsy）等方法的帮助下，一系列研究进展显示了肿瘤免疫异质性的复杂性及其在指导临床诊疗策略中的潜在价值。目前主要的研究方向包括：建立健全免疫异质性的诊断技术；开发免疫异质性研究的新模型；发展针对免疫异质性的治疗策略，如利用细胞毒剂、光动力疗法等新型治疗策略诱发表位扩展与漂移增强免疫原性；利用联合治疗手段克服异质性等。作为肿瘤治疗研究的重要前沿领域，世界多国对实体瘤的免疫异质性均有较大的研究投入，并开展了广泛的合作。我国目前处于与国外同类研究跟跑的态势。未来仍需利用我国在临床样本资源方面的数量优势，建立实体瘤免疫微环境异质性研究平台，建立体系化肿瘤样本生物资源库和信息库；强化空间组学等新兴研究技术在解码肿瘤免疫异质性中的应用；进一步加强免疫异质性研究的新模型与新技术研究；积极开展临床试验，鼓励多模式联合治疗；加强国际合作，推动数据共

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	实体瘤的免疫异质性及干预策略研究	945	144 130	152.52	2017.9
2	肿瘤动态演进机制研究	474	47 136	99.44	2018.3
3	干细胞衰老	610	63 316	103.80	2017.5
4	蛋白质折叠结构的精准预测与设计研究	491	41 898	85.33	2018.2
5	人工智能辅助药物设计	453	49 852	110.05	2018.1
6	生物大分子相分离与相变	858	79 732	92.93	2017.6
7	基因组调控机制研究	280	37 959	135.57	2017.3
8	新生抗原产生及其在肿瘤免疫中的作用机制	211	56 200	266.35	2017.7
9	3D 打印和器官再生	700	79 548	113.64	2017.8
10	人工智能辅助疾病诊疗系统	975	202 804	208.00	2019.2

表 1.1.2 医药卫生领域 Top 10 工程研究前沿逐年核心论文数

序号	工程研究前沿	2016	2017	2018	2019	2020	2021
1	实体瘤的免疫异质性及干预策略研究	201	208	211	188	114	23
2	肿瘤动态演进机制研究	81	101	89	73	62	68
3	干细胞衰老	169	155	140	95	43	8
4	蛋白质折叠结构的精准预测与设计研究	107	104	73	72	47	88
5	人工智能辅助药物设计	79	81	109	96	74	14
6	生物大分子相分离与相变	265	165	203	134	80	11
7	基因组调控机制研究	93	70	63	32	16	3
8	新生抗原产生及其在肿瘤免疫中的作用机制	51	50	53	37	16	4
9	3D 打印和器官再生	143	172	159	136	55	35
10	人工智能辅助疾病诊疗系统	51	104	155	198	214	253

享，推动精准免疫治疗水平发展。

（2）肿瘤动态演进机制研究

肿瘤的发生发展是不断变化的动态演进过程。健康组织产生体细胞突变、染色体重排、拷贝数变异等改变后导致基因组不稳定，抑癌基因丢失、原癌基因激活，从而获得恶性表征。早期驱动祖先突变逐步延伸出多点分支突变，形成不同亚克隆。在微环境 and 治疗等压力下，优势克隆持续被选择，出现肿瘤进展、转移和耐药。这些分子事件参与肿瘤的各个阶段。对肿瘤动态演进机制的认识，很长时间内局限在肿瘤细胞基因组本身，随着技术的进步和研究的深入，表观遗传畸变和微环境互作网络等机制也被发现能够促进演变。发育过程中，细胞身份可被表观遗传编码，肿瘤中也是如此，DNA 甲基化、染色质可塑性和组蛋白修饰等表观遗传调节可以控制基因的“开”或“关”，诱导基因表达的瞬时变化，从而影响肿瘤进化。而肿瘤微环境，包括血管、免疫细胞、成纤维细胞、基质等，对肿瘤细胞施加直接的选择压力，同时肿瘤细胞的适应性改变也会塑造微环境。对肿瘤动态演进机制的研究正逐渐走向系统化、整体化、深入化，其中高通量测序和单细胞技术的飞速发展无疑起到了极大的加成作用。理解肿瘤动态演进机制对于癌症的预防、诊断、预后分层、耐药的识别和新型治疗策略的开

发至关重要。

（3）干细胞衰老

干细胞是一类具有自我更新能力和分化潜能的细胞，在维持组织器官结构和功能、应对损伤修复等方面发挥着关键作用，是组织再生的源泉和器官稳态维持的根基。随着机体年龄的增加，干细胞数目减少、功能渐进性衰退，致使组织再生能力减损，进而导致组织稳态失衡和一系列衰老相关疾病的发生，包括神经退行性改变、造血和免疫功能紊乱、生殖能力降低、肌量减少、骨量减少和肺纤维化等。因此，深入解析干细胞衰老的分子机制，挖掘调控干细胞内源与外源微环境的重要因子，进而发展可增强干细胞的稳态和功能的新方法，对于干预衰老相关疾病和实现健康长寿具有重要意义。近年来，干细胞研究领域取得了一系列突破性进展，包括鉴定出不同类别的成体干细胞、探索其功能调控的分子机制，以及利用小分子诱导等手段维持特定类型干细胞的动态平衡等。然而，干细胞衰老研究领域目前仍面临诸多挑战——如何建立干细胞衰老研究的新模型，如何系统深入地解析干细胞衰老的机制，如何发展干细胞衰老及相关疾病的干预策略等。此外，不同组织中的成体干细胞在分子特征、调控网络、微环境等方面均存在特异性。因此，发展干细胞衰老研究新模型与新技术，利用多学科交叉手段

开展多维度、多层次研究，系统解析不同类型干细胞衰老的特性和共性调控机制，有助于实现激活衰老干细胞的再生潜能，系统重建组织或器官的稳态与功能。同时，这些研究将为建立干预衰老及相关疾病的干细胞治疗平台提供技术储备，也将为延缓衰老和防治一系列衰老相关疾病提供重要依据。

（4）蛋白质折叠结构的精准预测与设计研究

蛋白质折叠结构的精准预测与设计是指对于蛋白质的折叠结构针对输入序列，利用多序列比对结合机器学习的方法进行精准的三级结构预测，在预测结构的基础上，结合人工智能进行蛋白质骨架以及序列的自动设计，使其实现特定的生物学功能。蛋白质是生命的物质基础，蛋白质的结构决定其功能。20世纪50年代，研究人员通过X射线测定蛋白质的三维结构，最终形成了X射线衍射、核磁共振和冷冻电镜的蛋白质结构分析领域三大主流技术。根据实验测定的结构，构建了蛋白质结构数据库（Protein Data Bank），迄今为止，该数据库包含了大约194 000个实验室解析的蛋白质结构。但是这些已知结构只占已知蛋白质序列的很小一部分。由于结构测定耗时、耗力，为了加速这一进程，科学家们在20世纪70年代开始建立各种计算机模型，预测给定的蛋白质序列如何折叠。1994年，John Moult开始组织两年一次的蛋白质结构预测竞赛（Critical Assessment of protein Structure Prediction, CASP）。但最初进行结构预测的评分低于60分。直到2020年，人工智能软件AlphaFold2的出现打破了现有的“游戏规则”，其结构预测平均得分超过92分，并宣称解决了困扰人类50年的蛋白质折叠问题。随着蛋白质折叠结构预测的快速发展，也推动了蛋白质设计的迭代优化，基于随机序列的幻想生成以及功能位点的修复算法（inpainting）等骨架设计、蛋白质序列的自动生成等都提升了蛋白质设计的精准度。目前蛋白质折叠结构的精准预测与设计取得的突破主要集中在五个方面。① AlphaFold2等预测工具对蛋白质无

规则区域的预测评分普遍在50分（总分100分），处于低可信度范围，需要通过人工智能结合精准分子力场的模拟提高精准度，真正实现端到端的信息回传。② 对于较少同源序列的蛋白质折叠结构预测还存在很大的改进空间。③ 对于蛋白质复合物的预测，由于涉及蛋白质之间的相互作用，精准度还需要进一步优化。④ 对于蛋白质设计，需要考虑蛋白质骨架与动态构象之间的关系，从而实现设计蛋白质结构的功能化。⑤ 对于设计的蛋白质折叠结构进行蛋白质序列自动生成，增加序列空间的覆盖度，能够体现序列的多样性。为了解决以上问题，可能需要借助更加精准的人工智能架构结合序列结构大数据，在更大算力条件下经过迭代优化，从而实现蛋白质折叠结构的精准预测与设计。近年来，中国科学家在蛋白质结构预测与设计领域获得了举世瞩目的成绩，特别是在蛋白质设计方法学上做出了多项奠基性工作，然而大多数蛋白质结构预测研究仍然在很大程度上沿袭前人的研究架构和解决方案。此外，在信号调控、疾病机制、新药筛选等生物医学前沿领域，中国在蛋白质折叠结构预测与设计方法的应用尚处在起步阶段。

（5）人工智能辅助药物设计

人工智能已经成为医药科技领域的战略前沿方向之一，作为新兴技术也逐步应用于药物发现与设计领域。现阶段人工智能辅助药物设计仍处于起步阶段，目前还存在诸多瓶颈需要突破。① 药物研发数据的来源和种类亟须拓宽、质量有待提高。基于人工智能的药物设计是以数据为基础，从数据中发现规律，因而依赖高质量有标识的数据。现阶段开放获取的药物研发数据很有限，多数为药物发现阶段的化合物体外测试数据；新药研发数据涉及企业机密、受试者隐私等，共享程度低，且未实现标准化；小分子靶向药物设计中，给定靶标的生物活性数据量较小，尤其是阴性数据和新靶标数据；同时，人为的实验数据质量差异很大。② 人工智能模型应充分考虑药物体内过程及其靶标的

生物学特点。现有的辅助药物设计的人工智能模型多数仅从化合物结构角度出发，未充分考虑药物在体内的代谢和转化，也未考虑所作用靶标的生物学特点，包括药物与靶标作用的三维或立体特征、诱导契合效应、生理环境、脱靶效应等因素，模型预测精准度还不够理想。③ 分子生成模型缺乏标准化评测方法，分子协同优化还有很大提升空间。从技术层面，基于人工智能的分子生成模型扩大了所设计分子的化学空间、考虑了分子可合成性、可实现协同优化。但现有人工智能模型设计的小分子多数仅针对分子的一种或两种性质；设计出的兼顾生物活性、可合成性、结构多样性和成药性的分子常常存在合成难度大、毒性大、成药性欠佳等问题，预测结果的可操作性较差，实验验证难度大，因而理论研究与实践环节未形成闭环。④ 解决药物设计领域的若干关键科学问题，也是人工智能成功应用的关键。现阶段，因模型精准度限制，人工智能辅助设计的分子往往存在多种可能，需要传统计算机辅助药物设计技术的进一步预测筛选，因此蛋白-配基的相互作用模式和亲和力的预测仍是关键。

针对上述关键科学问题或难点技术提出如下建议。① 加强对药物临床研究阶段数据的挖掘和建模，通过联邦学习（“数据可用不可见”）实现企业保密数据的利用和模型共享，以数据增强等方式充分利用有限数据，由此建立可预测药物多维性质（包括临床研究命运）的人工智能模型。② 发展表征药物靶标生物学特点（三维立体、诱导契合等）的计算方法，研究与化合物结构信息的融合方式，赋予基于数据的人工智能模型物理学和生物学意义。③ 发展分子生成模型的评测体系，定量比较不同模型的效率和性能，选择最优的分子生成框架或模型，将高精度的活性/性质预测模型作为打分函数，开展分子设计，与有机合成和生物活性评价紧密结合，实现理论与实践的闭环，通过反馈实验数据来提升模型性能。④ 发展高精度的蛋白-配

体亲和力打分函数，提高结合自由能计算的速度，实现精度和速度的平衡，解决传统药物设计领域的关键科学问题。从而建立专门应用于药物设计的人工智能新技术和平台，对于提升新药研发效率具有重大意义。

（6）生物大分子相分离与相变

当生物大分子与其配体均含有串联结合模块或重复基序时，其在溶液中可通过多价-多价相互作用形成高度动态的“超级复合物”，从原溶液（稀释相）中自发地分离出来，形成独立的、生物大分子富集的、黏稠的凝聚相，该动态过程被称为“液-液相分离”（简称“相分离”或“相变”）。相分离描述了均相溶液自发分解成两个或多个不同相的过程，其生物学意义由细胞中发现的许多无膜细胞器证明。2009年，德国马克斯-普朗克研究所的关于线虫早期胚胎中P颗粒的研究，首次明确报道细胞里存在相分离现象。2012年，美国得克萨斯大学西南医学中心的两个团队分别通过体外生化体系重构生物大分子凝聚体阐释了相分离与相变的分子机制及驱动力。此后，各国科学家开始以“相分离”作为全新视角重新审视以往悬而未决的生物学问题。

作为一条新的细胞内关键组织原则，相分离在各种生物过程和蛋白聚集疾病的发病机制中发挥着重要作用，因此也成为生命科学领域的前沿热点之一。一方面，研究人员明确了相分离是介导细胞内无膜细胞器形成的关键驱动力，而已知无膜细胞器已经广泛参与了各种细胞活动，包括基因表达调控、细胞信号转导、细胞结构维持、内环境稳态维持、细胞胁迫应激、细胞命运决定、细胞增殖分化调控等。可见，生命活动的正常运转离不开相分离。另一方面，相分离异常与疾病的关系也备受关注，尤其是在神经退行性疾病、癌症发生发展过程中所扮演的重要角色，为相关机制研究和治疗提供了新思路，典型范例之一便是领域内基于逆转异常相分离的化学小分子筛选及其作用机制评估。与此同时，

巧妙利用相分离底层物理化学原理开发新型生物医学技术的发展也日趋蓬勃。

如今，相分离研究已经渗透到生命医学科学的诸多领域中。我国科学家在生物大分子相分离领域做出的卓越贡献及展现的核心竞争力受到了国际同行的高度关注和广泛认可。然而，在相分离研究如火如荼的同时，我们需要清醒认识到大量的国内外研究依然停留在发掘更多相分离现象以及用相分离概念解释已有现象的层面，对深层机制不甚了解，包括细胞如何精准调控相分离凝聚体的聚集与解聚、无膜细胞器之间如何独立稳定存在并实现功能性协调、有膜细胞器与无膜细胞器之间如何交流互相作用并调控怎样的生物学功能、如何在生物体内研究相分离功能、特定小分子药物是否能精确特异地调控相分离的发生……可以说，相分离相关研究是机遇，也是挑战。随着认知的深入，我们将有望最大限度地发挥其作用，实现从基础发现到临床应用的有效转化，开启精准治疗的新篇章。

（7）基因组调控机制研究

基因表达的时空精细调控是细胞结构与功能多样性的分子基础。基因组测序技术的飞速发展让基因组学研究的重点由解析 DNA 碱基线性排列顺序转向了对基因组结构、功能以及调控机制的研究。基因组调控机制研究以非编码基因组 DNA 为关注点，从基因组表观遗传修饰、染色质状态与三维结构、非编码 RNA 等角度，解析基因调控元件的组成与结构，分析其在三维核空间内的动态变化，构建基因调控元件与基因之间的调控网络，研究基因调控元件与细胞特异性表达基因的互作机制。目前的主要研究策略包括：在不同生理和病理条件下通过多组学手段构建染色质表观遗传修饰与三维结构图谱，利用多组学数据和生物计算预测细胞类型特异的基因调控元件及其靶向基因，利用 CRISPR 等基因编辑技术在细胞和模式动物体内验证基因调控元件的功能。基因组调控机制研究是理解细胞多样性和表型复杂性的基础，也是从基因表达调控角度

解析人类疾病非编码变异致病机制的关键。

当前基因组调控机制研究的关键科学问题包括：① 细胞类型特异性基因调控机制与模型，主要利用单细胞多组学、空间组学等技术建立包含细胞分类的染色质表观遗传组、转录组和重要细胞表型信息的细胞全息图谱，通过整合多组学数据建立基因调控元件与网络预测模型；② 基因组调控元件的功能注释，主要建立高通量、多尺度研究基因组调控功能的新技术和新系统，系统性地建立包含时空二维与细胞表型信息在内的功能数据库；③ 基因组关键调控机制，主要利用遗传变异、高分辨率活细胞成像、相分离等技术分析非编码调控元件与基因互作机制，解析参与互作的调控因子与复合物，建立若干基因组调控的一般模型；④ 疾病非编码变异的致病机制，主要整合全基因组关联分析（genome wide association study, GWAS）等群体遗传学数据与基因组调控数据库，建立疾病类型相关的非编码标志物，揭示复杂疾病的发生、发展机制。

近年来，多个大型国际合作组织如 DNA 元素百科全书（ENCODE）、4D Nucleome 等都在基因组调控机制研究方面做出了许多奠基性的工作，系统性地贡献了海量多组学数据，开发了一系列基因组学新技术，并制定了相关数据分析标准等。中国科学家在基因组调控机制研究领域也取得了许多重要成就，特别是在解析哺乳动物早期胚胎发育的基因组动态调控过程以及活细胞成像技术等方面。未来，中国科学家需要开发更具原创性、引领性的基因组学研究技术与方法，建立大型多机构、多平台合作研究与机制，在构建基于中国人群特征的大型基因组数据和标准等方向做出更多努力。

（8）新生抗原产生及其在肿瘤免疫中的作用机制

肿瘤新生抗原来源于肿瘤细胞发生的体细胞突变，这种突变如果发生在编码蛋白质的区域，就会造成其所编码的蛋白质发生相应的氨基酸突变。如

果该突变的氨基酸正好处于主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 可呈递的多肽片段上, 就会被呈递到细胞表面, 进而被 T 细胞识别为“非己”, 触发 T 细胞发生攻击。新生抗原是 T 细胞识别肿瘤细胞的天然靶点。新生抗原不同于肿瘤相关抗原, 肿瘤相关抗原的氨基酸序列没有发生突变, 只是表达量增加。基于中枢免疫耐受原理, 肿瘤相关抗原不会被免疫细胞认为是“非己”, 也不会产生免疫响应。由于体细胞突变是随机发生的, 因此, 新生抗原具有个体化特征, 以往的实验技术很难在个体水平上对新生抗原进行分析。直至基因测序成本大幅度下降, 人类才有机会对同一个体不同来源的细胞进行比对性基因测序, 在组学水平上对肿瘤细胞的体细胞突变进行分析, 并解析相应的新生抗原。2010年, *Nature* 首次报道了患者肿瘤组织和对照组织的全基因组对照测序结果, 被检测的肺癌细胞存在 2 万多个体细胞突变、黑色素瘤细胞存在 3 万多个体细胞突变。2017年, *Nature* 又率先报道了利用肿瘤体细胞突变分析新生抗原, 再设计相应的个体化疫苗, 观察到注射疫苗患者的免疫响应和实际疗效。从此, 一个全新的研究领域诞生。

癌症基因组图谱 (Cancer Genome Atlas, TCGA) 和国际癌症基因组联盟 (International Cancer Genome Consortium, ICGC) 等国际肿瘤基因测序数据库中, 已经存在超过数万例测序结果。统计发现绝大多数体细胞突变位点都具有个体化特征, 只有少数肿瘤驱动突变, 如 *Kras* G12V、*BRAF* V600E、*IDH1* R132H、*PIK3CA* H1047R 等在患者中有一定分布。不同的个体有不同的肿瘤体细胞突变谱, 也会有不同的肿瘤新生抗原谱, 因此, 每一位患者的治疗药物都需要根据新生抗原定制。这种专门为每一位患者定制一种药物的精准医疗技术初见端倪。

利用患者肿瘤组织样本和自身对照样本的基因测序结果, 通过基因组分析软件, 可以检测肿瘤细

胞的体细胞突变。根据生物学中心法则可以解析相应的蛋白质中氨基酸突变。这部分生物信息学技术相对容易, 分析软件也颇为成熟。突变后的多肽是否会被 MHC 分子呈递, 是决定体细胞突变是否有相应新生抗原的关键。人群中存在很多 MHC 基因多态性, 造成个体拥有不同的 MHC 分型, 不同类型的 MHC 会呈递不一样的多肽。只有那些体细胞突变产生的突变多肽和自身 MHC 分子有足够的亲和力, 才会成为被呈递的新生抗原。进而, 该新生抗原能否激活 T 细胞免疫, 造成足够的肿瘤细胞杀伤作用, 是进一步设计新生抗原疫苗的难点。预测技术的建立与成熟不仅依赖于大量实验数据的积累, 还需要人工智能技术的进步, 尤其需要在 MHC、新生抗原和 T 细胞受体 (T lymphocyte receptor, TCR) 三者空间结构上相互作用的认识。由于新生抗原不仅在肿瘤治疗方面有重要意义, 其在难治性疾病如糖尿病、动脉粥样硬化、老年痴呆症等的发生发展中也扮演重要角色, 人工智能预测新生抗原已经成为国内外研究者竞争的新赛道。生物信息学和人工智能技术在医学上显示了前所未有的重要性。

我国学者在该领域的研究与国外的差距不大, 尤其是在人工智能分析技术方面还具有不少优势。在转化医学研究方面也有不少成绩: 新生抗原 T 细胞治疗技术和新生抗原树突状细胞 (dendritic cell, DC) 疫苗都已经获得了国家药品监督管理局药品审评中心进行临床试验的批准, 新生抗原多肽疫苗、新生抗原 mRNA 疫苗和新生抗原 DNA 疫苗等都在快速研究中, 可以预期。

(9) 3D 打印和器官再生

体外再造具有生理功能的人工器官对于病变器官的修复和替换具有重大意义, 是生物制造的前沿课题。生物 3D 打印是制造人工器官的主要方式, 通过 3D 打印机控制细胞在时空上的三维可控组装, 构建具有生物活性的功能体。其中, 细胞和生物材料为基本单元, 用来制备生物墨水作为打印原料,

生物 3D 打印是生命科学、材料、工程和信息等诸多大学科大交叉诞生的新兴学科，可为 21 世纪再生医学、先进医疗器械等生物技术产业发展提供新的技术手段与机遇。

人体器官由多种类细胞在多尺度和多维度上精准组装而构成，由细胞间及细胞与细胞外基质微环境间的复杂相互作用赋予器官特定的功能。如何控制多细胞复杂的相互作用是决定人工器官能否精准构建的关键，这对生物 3D 打印提出了多种挑战：

① 需要各种细胞；② 需要合成具有优异生物相容性、可打印性、可培养性且匹配细胞外基质物化特性的生物墨水；③ 必须具备高存活率下高精度打印多种类细胞的能力，且能够在宏微尺度精准控制其空间位置分布；④ 需要保证不同尺度器官长期培养的营养供给及物质代谢流通；⑤ 打印的人工器官必须能够在外界诱导或自发作用下产生真实人体器官的部分或全部功能。

现阶段，3D 打印人工组织器官方面已取得诸多进展，对于一些组成简单的组织，包括皮肤、软骨和骨骼等，已经能够实现人工打印制造及临床转化应用；对于一些复杂的器官，比如心脏、肝脏和肾脏等，虽然能够打印形态相似的人工器官，但因细胞种类少、打印精度低、宏微结构不匹配等因素，其功能距离真实人体器官仍有很大差距。未来的人工器官打印将聚焦于由形似到神似的转变。具体而言，3D 打印精度上，将由现阶段低精度发展到高精度，乃至匹配生物体组成的单细胞精度；器官组成及功能上，将由单一细胞、单一功能到多种类细胞、多功能协同；器官尺度上，将由微组织与逼真外形器官到具有宏微结构的真正生理功能器官。

中国众多高校及研究机构很早就开展了生物 3D 打印及人工器官制造等方面研究，部分研究处于世界前列，但整体上较世界先进水平仍有较大差距。具体表现为：生物 3D 打印技术及核心装备以仿制为主，缺乏引领性原创技术；人工器官以跟随研究为主，缺乏首创性的功能器官制造。人工器官

打印是技术驱动的应用研究，生物 3D 打印技术水平的先进性决定了制造的人工器官的功能性。实现我国在人工器官打印对世界先进水平的赶超，关键在于先进生物 3D 打印技术的研发、器官生命功能与结构的解析、功能活性材料的研发等，同时强调临床、基础和工程科学的交叉合作。建议集中力量实现个别重要器官的人工制造，来促进我国在器官打印再生领域的进步和发展。

(10) 人工智能辅助疾病诊疗系统

人工智能辅助疾病诊疗系统利用深度学习等人工智能新技术，从患者影像、病理、多组学等临床大数据中挖掘出反映疾病分子细胞水平改变的高维量化信息，从而辅助临床实现更准确快速的疾病筛查、诊断和疗效预判。人工智能辅助疾病诊疗的常用方法包括基于特征工程的影像组学和端到端的深度学习等。影像组学从多模态医学影像数据中提取大量预定义特征，然后从中筛选出与临床任务高度相关的核心特征，最后构建机器学习模型实现疾病的辅助诊疗；深度学习通过深层神经网络同时完成特征提取和建模预测两个任务，其代表性模型有卷积神经网络、transformer 等。此外，融合影像组学和深度学习的人工智能方法也得到了关注和研究。

国际权威医学期刊 *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 和 *Nature Medicine* 等上发表的多篇综述论文都显示，人工智能在辅助疾病诊疗方面已有一些典型的国内外临床应用案例，在部分临床任务中，人工智能的性能可以达到甚至超越临床医生的判断，一些人工智能技术还被写入国内外临床诊疗指南中。人工智能的典型应用案例主要体现在肿瘤、心脑血管疾病和其他疾病等方面。在肿瘤方面，一系列研究通过挖掘宏观影像中的高维量化特征，逼近微观病理和基因信息，进而辅助肿瘤的早期筛查、分型分期诊断、疗效预判等任务，取得了显著的临床效果。例如，利用影像人工智能进行肺结节筛查、肺癌 EGFR 基因突变预测、胃癌隐匿性腹膜转移判断、肝癌微血管侵犯预测、脑肿瘤病理分型、肺癌

免疫治疗疗效评估等；还有研究通过影像和病理的融合分析来预测结直肠癌新辅助化疗疗效、鼻咽癌放化疗疗效等，也取得了较好的效果。在心脑血管疾病方面，研究多集中在血管斑块分析方面，如冠脉斑块成分分析、血流储备分数预测、颈动脉狭窄程度判断等。在其他疾病方面，人工智能还被应用于肝纤维化分期诊断、儿童骨龄预测、孕早期胎儿唐氏综合征筛查、新型冠状病毒肺炎（以下简称“新冠肺炎”）诊断等临床任务。这些典型应用显示人工智能为减轻医生的工作量、提高诊疗效率、提升诊疗效果提供了有效的辅助手段。

此外，国内外也非常重视人工智能辅助疾病诊疗产品的研发和推广，美国、欧盟等国家和地区已经批准了一批医疗人工智能产品。中国国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心 2022 年发布了《人工智能医疗器械注册审查指导原则》，并积极推进医疗人工智能产品的审批，截至 2022 年 8 月，我国已有近 50 项人工智能辅助疾病诊疗产品获得了国家药品监督管理局颁发的 III 类医疗器械注册证，为医疗人工智能产品的临床应用提供了支撑。

综上所述，目前人工智能辅助疾病诊疗系统的研究和应用在国际上呈现百花齐放的发展态势，获得了临床的广泛关注。未来，人工智能辅助疾病诊疗系统将朝着规范化、标准化的方向发展，通过克服不同中心、不同设备和不同采集参数带来的影响，提升系统的准确性和泛化性，最终使临床患者获益。

1.2 Top 3 工程研究前沿重点解读

1.2.1 实体瘤的免疫异质性及干预策略研究

肿瘤免疫治疗已经革新了肿瘤临床治疗实践。然而，诸多因素仍然显著限制肿瘤免疫治疗的疗效，其中最为学界所关注的便是肿瘤的免疫异质性。它是指在肿瘤的发生过程中，随着肿瘤细胞的不断进化、演变和选择，抗肿瘤免疫由免疫清除、免疫平衡发展至免疫逃逸，表现为参与抗肿瘤免疫的免疫

细胞亚群构成、表型和功能的异质性。在肿瘤转移的过程中，由于肿瘤细胞转移的选择性（如上皮-间充质细胞和肿瘤干细胞等）和其对器官的转移倾向性，以及转移器官的免疫特异性，导致原发灶和转移灶以及不同转移器官的免疫异质性。在肿瘤治疗的过程中，由于肿瘤细胞的选择性杀伤、治疗药物对免疫细胞本身的影响以及对肿瘤微环境的重塑，表现为时间异质性。由此可见，免疫异质性不但表现在不同瘤种，同一瘤种的不同人群、不同分子分型患者，也表现在同一患者的不同转移部位，同一肿瘤内的不同区域以及不同发展阶段和治疗进程中。因此，深入阐释并深刻理解肿瘤免疫时间和空间异质性，对于发展新型免疫治疗策略，发现新型标志物、实现精准免疫治疗，发展免疫治疗耐药克服策略具有重要的科学意义。

肿瘤免疫异质性主要源自遗传不稳定性、表观遗传修饰的差异、微环境扰动适应度、抗肿瘤治疗的反应等方面。在这些因素的影响下，肿瘤免疫表现为两个维度的异质性，即空间异质性和时间异质性。无论是空间异质性还是时间异质性，都主要由肿瘤细胞和肿瘤微环境决定。其定位、丰度或活性在空间和时间的不同，包括免疫检查点的表达、免疫抑制性细胞因子、促炎细胞因子的分泌、免疫抑制或效应细胞的浸润、血管系统的状态，以及代谢营养元素的分布等，共同决定了肿瘤免疫异质性，并对临床预后和治疗反应产生影响。

免疫异质性的存在显著影响肿瘤诊疗。从对肿瘤免疫治疗的生物标志物的影响而言，程序性死亡蛋白配体 1（programmed death ligand-1, PD-L1）水平已被广泛用作伴随诊断，预测各种类型实体瘤对免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）的疗效。然而，PD-L1 的表达无论是在肿瘤内或肿瘤间尺度上还是在空间和时间维度都存在显著的异质性，导致 PD-L1 作为生物标志物预测免疫治疗疗效的效能有限。肿瘤突变负荷（tumor mutation burden, TMB）是新抗原负荷的一

种合理近似替代，已被用于在各种实体瘤类型中确定 ICI 治疗的潜在获益人群。然而，TMB 水平高的患者对 ICI 治疗的反应是高度异质性的，相当一部分 TMB 水平较低的患者也可以从 ICI 治疗中获益，反之亦然。从对肿瘤治疗的效果而言，研究显示，同一肿瘤的不同转移部位对免疫治疗反应性迥异，骨转移病灶及肝转移病灶对免疫治疗抵抗，而淋巴结转移病灶则对免疫治疗敏感。另外，不同的传统肿瘤治疗方式会引起肿瘤免疫微环境的动态变化，导致其对肿瘤治疗有利或不利的影 响。因此，肿瘤免疫异质性是导致目前免疫治疗生物标志物研发及精准免疫治疗实现的关键瓶颈。

目前主要从以下方面建立针对免疫异质性的诊疗策略：

1) 建立健全免疫异质性的诊断技术。当前，运用液体活检等无创诊断技术可以对肿瘤免疫异质性进行动态评估，包括检测循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC)、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)、组织间液等来评估肿瘤进展以及 ICI 的疗效。鉴于免疫异质性的时空特性，利用现有的单细胞测序、空间转录组测序等手段将获得庞大的数据，需结合人工智能的机器学习、数据运算、图像识别等优势，快捷和系统地评估患者的免疫微环境，用以开展基础研究和指导临床治疗。

2) 开发免疫异质性研究的新模型。鉴于实体瘤免疫异质性以时间异质性和空间异质性为主要表现形式，针对实体瘤免疫异质性的研究模型选择较为重要。目前主要在与人 类同源较高的小鼠中开展，通过小鼠肿瘤模型 (转基因小鼠、药物诱导以及细胞系接种成瘤) 免疫微环境的研究类比人类肿瘤免疫微环境的变化。运用类器官模型已经可以筛选针对肿瘤细胞敏感的药物，在一定程度上实现个体化治疗，但是由于肿瘤免疫微环境的细胞和分子与机体的紧密联系，目前在类器官上维持在体的免疫微环境仍然面临挑战。运用人源化动物模型研究肿瘤

免疫异质性的困境在于构建模型的供体免疫系统和移植肿瘤免疫排斥，很大程度上限制该模型用于研究肿瘤免疫微环境。未来亟须建立反映在体肿瘤免疫微环境的体外类器官模型等。

3) 发展针对免疫异质性的治疗策略。① 发展针对新生抗原的过继细胞治疗。发现个体化的肿瘤新生抗原进而设计抗原特异性的 T 细胞进行过继治疗是运用精准医学思想指导靶向肿瘤免疫异质性的实践方案之一。新生抗原的发现依赖于转录组学、蛋白质组学、代谢组学等的临床应用和个体化分析。但由于个体患者特有新生抗原发现以及自体来源新生抗原特异性 T 细胞制备的高成本、长周期等因素，运用新生抗原建立过继 T 细胞治疗还处于个案阶段。退而求其次，针对共有新生抗原的 T 细胞过继治疗已有临床试验开展，但过继 T 细胞的耗竭是一个待解之题。未来将会有多抗原靶点的 T 细胞过继治疗以及个体化的新生抗原特异性 T 细胞过继治疗临床试验开展。② 诱发表位扩展与漂移增强免疫原性。肿瘤免疫异质性的成因之一是机体的免疫监视清除了具有优势表位抗原的肿瘤细胞，而隐蔽表位抗原的肿瘤细胞得以存活和进展。利用细胞毒剂、光动力疗法、射线照射、热消融或者冷冻、溶瘤病毒等诱导肿瘤细胞免疫原性死亡，促进抗原表位扩展，尤其是抗原隐蔽表位的扩展以及增加抗原表位漂移，是当前以及今后一段时间增强机体抗瘤免疫应答的一种有效策略。③ 利用联合治疗手段克服异质性。免疫检查点抑制剂的使用对肿瘤的治疗手段进行了革新，部分肿瘤患者得以生存获益，但是其耐药性的出现在一定程度上促进了免疫异质性的发生。免疫治疗联合靶向其他免疫异质性成因的策略，多管齐下，有助于克服免疫异质性。众多的联合治疗临床试验正在开展，包括联合化疗、放疗、靶向药物等传统方式；联合代谢靶点药物、共刺激分子激动剂、肿瘤疫苗、过继细胞治疗以及双免疫检查点抑制剂等。未来，多靶点药物的整合，如免疫检查点抗体-药物偶联物、双特异性 T 细胞

衔接器 (bispecific T cell engager, BiTE)、免疫治疗联合肠道菌群移植等将会有所突破。

解析肿瘤免疫异质性的形成机制以及利用免疫异质性开发针对性的诊疗策略是当前肿瘤免疫在基础研究和临床治疗中面临的挑战。肿瘤的精准治疗与免疫学的特异性特征不谋而合,利用肿瘤的免疫异质性针对患者设计个体化的免疫治疗方案有可能成为现实。首先,新技术的发展是推动研究的基石,快捷而系统地监测肿瘤免疫微环境变化的技术有待进一步提升,这将有利于基础研究和临床试验疗效的早期监控。其次,新药物设计理念亦需跟进,比如利用免疫异质性的特点设计免疫毒性分子的前药、双靶抗体和细胞的研发等。最后,个体化的肿

瘤新生抗原和细胞群体的鉴定与运用,新型个体化肿瘤疫苗、溶瘤药物的使用等有望提升免疫治疗的疗效。

当前,“实体瘤的免疫异质性及干预策略研究”工程研究前沿中,核心论文数排名前三位的国家分别是美国、英国和中国(表 1.2.1)。其中,中国核心论文占比为 14.50%,是该前沿的主要研究国家之一。从主要国家间的合作网络(图 1.2.1)来看,“实体瘤的免疫异质性及干预策略研究”核心论文数排名前十的国家之间合作密切。

“实体瘤的免疫异质性及干预策略研究”工程研究前沿中,核心论文数排名前十位的机构来自美国、法国和中国。其中排名前三位均来自美国,分

表 1.2.1 “实体瘤的免疫异质性及干预策略研究”工程研究前沿中核心论文的主要产出国家

序号	国家	核心论文数	论文比例 /%	被引频次	篇均被引频次	平均出版年
1	美国	489	51.75	83 470	170.70	2017.8
2	英国	142	15.03	23 369	164.57	2018.0
3	中国	137	14.50	17 863	130.39	2018.6
4	德国	99	10.48	19 057	192.49	2017.8
5	法国	90	9.52	16 953	188.37	2017.9
6	意大利	89	9.42	15 972	179.46	2017.8
7	西班牙	57	6.03	13 508	236.98	2017.7
8	荷兰	51	5.40	10 251	201.00	2017.9
9	加拿大	49	5.19	9 195	187.65	2017.7
10	澳大利亚	44	4.66	8 606	195.59	2017.7

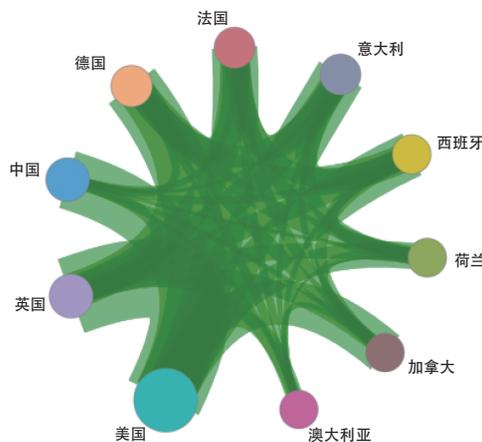


图 1.2.1 “实体瘤的免疫异质性及干预策略研究”工程研究前沿主要国家间的合作网络

别是哈佛大学、丹娜法伯癌症研究院和得克萨斯大学安德森癌症中心（表 1.2.2）。中国科学院排名第九位。从主要机构间的合作网络（图 1.2.2）来看，美国科研机构间有较强合作，其他机构有部分合作。

免疫异质性在几乎所有实体瘤中普遍存在，并且随着肿瘤的发展以及治疗干预而在空间上或时间上发生变化。抗肿瘤免疫的异质性与疾病的进展和治疗的反应性密切相关，尤其是在免疫治疗领域。准确了解肿瘤免疫异质性对于有效治疗的发展至关重要。在多区域和组学测序、单细胞测序、纵向液体活检和类器官的新技术下，显示了研究肿瘤免疫异质性的复杂性及其在免疫治疗中临床相关性的潜力。单细胞测序已经在免疫学和免疫肿瘤学领域发

生了变革。单细胞测序技术正快速发展。随着技术的进步和细胞通量的指数级增长，可以获得包括单个细胞及其组合的表观基因组、基因组、转录组和蛋白质组特征在内的多组学信息。这种高分辨率非常适合于研究免疫细胞的特性，免疫细胞的发育周期、抗原特异性、表型可塑性和对各种微环境的适应性。类器官为免疫系统与肿瘤细胞的相互作用提供了一个新的、可靠的模型系统。类器官目前为几乎所有器官的人类上皮细胞培养提供了最精确的体外系统，并显示出未来基础和临床转化的巨大前景。新技术发展用于探索肿瘤免疫异质性机制，有助于对肿瘤异质性的临床评估，从而促进更有效的个性化治疗的发展（图 1.2.3）。

表 1.2.2 “实体瘤的免疫异质性及干预策略研究” 工程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	篇均被引频次	平均出版年
1	哈佛大学	83	8.78	18 002	216.89	2017.6
2	丹娜法伯癌症研究院	51	5.40	11 641	228.25	2017.6
3	得克萨斯大学安德森癌症中心	48	5.08	11 923	248.40	2018.1
4	纪念斯隆 - 凯特琳癌症中心	48	5.08	10 668	222.25	2017.4
5	约翰斯·霍普金斯大学	31	3.28	7 090	228.71	2018.1
6	斯坦福大学	28	2.96	6 144	219.43	2018.1
7	布莱根妇女医院	27	2.86	5 425	200.93	2017.1
8	法国国家健康与医学研究院	24	2.54	5 876	244.83	2017.3
9	中国科学院	22	2.33	2 487	113.05	2018.6
10	威尔康乃尔医学院	21	2.22	5 998	285.62	2017.7

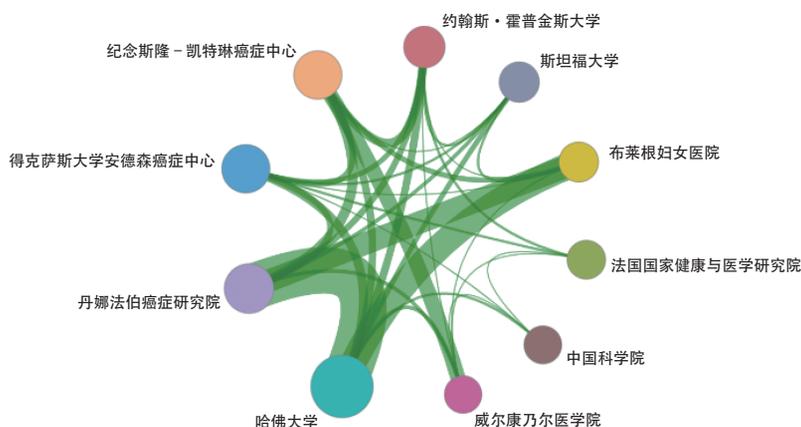


图 1.2.2 “实体瘤的免疫异质性及干预策略研究” 工程研究前沿主要机构间的合作网络



图 1.2.3 “实体瘤的免疫异质性及干预策略研究” 工程研究前沿的发展线路

综合以上统计分析结果，对于“实体瘤的免疫异质性及干预策略研究”这一前沿，我国目前处于与国外同类研究跟跑的态势。针对该前沿领域提出如下建议。① 利用中国在临床样本资源数量的优势，建立实体瘤免疫微环境异质性研究平台，建立体系化肿瘤样本生物资源库和信息库，解析人实体瘤免疫微环境的构成特征与演进规律，助力建立有效临床干预策略，为改善实体瘤患者治疗预后、促进社会和经济持续发展提供重要支持。② 强化空间组学技术在解码肿瘤免疫异质性中的应用。推动空间转录组、空间蛋白组、空间代谢组、空间表观组、空间多组学等新兴技术用于免疫时间-空间异质性探索，多层次描述免疫环境结构，解析肿瘤内转录调节与细胞间通信，开发新型空间组学数据挖掘计算策略，深层次揭示肿瘤内、病灶间、个体间的免疫空间异质性，结合动态活检组织标本探索免疫空间环境的动态演进机制，解析免疫微环境功能与异质性形成的关系及调控机制，挖掘克服免疫异质性的干预靶点，并据此开发新型治疗策略、新的临床相关生物标志物、新的免疫治疗方案，最终促使免疫空间图谱成为推动干预策略研发的关键资源。③ 进一步加强免疫异质性研究的新模型与新技术研究，充分结合基因编辑技术、文库筛选技术、类器官培养技术、放射线诱导突变技术等，开发模拟免疫异质性的建立、构成与演进的体内体外模型，助力发现免疫异质性相关的关键分子、关键特征。

④ 积极开展临床试验，鼓励多模式联合治疗。围绕肿瘤免疫异质性构成及演进中的关键分子、关键细胞及关键信号通路，将原创性的原理和技术转化应用于临床干预策略中的一个或多个环节，开展前瞻性临床试验，并推动临床应用，证明其有效性、临床收益和风险，形成临床诊疗新技术。⑤ 加强国际合作，推动数据共享。目前，国际研究机构在肿瘤免疫异质性研究理论、组学数据生产与积累、生物信息学分析手段、临床资料完整性系统性等方面均具有一定优势。应进一步加强与领先学术机构的交流合作，推动建立临床数据、遗传数据有效共享机制，促进相关研究领域发展。

1.2.2 肿瘤动态演进机制研究

1859年，查尔斯·达尔文（Charles Darwin）在《物种起源》一书中首次提出了自然选择下的进化论学说，1976年，美国病理学家彼得·诺威尔（Peter Nowell）将进化论学说引入肿瘤领域。肿瘤的进化遵循达尔文法则，突变发生和有利新突变的选择推动了亚克隆的扩增，在选定的克隆之间和内部，细胞群经历中性进化。从进化生物学的角度来看，肿瘤被认为是一个不断进化的生态系统。

过去十多年，科学家开展研究工作复现多种癌症中的细胞结构、功能特性和演变过程。肿瘤有着复杂的生态系统，在来自微环境（包括营养、代谢、免疫和治疗等成分）的强大选择压力下形

成和进化。这些压力促进了肿瘤生态龕中恶性和非恶性（即内皮、间质和免疫）组分的时空多样化，最终导致特定程度的瘤内异质性（intratumoral heterogeneity），能够推动疾病进展并对肿瘤治疗产生抵抗力。多区域基因组测序研究结果显示，恶性肿瘤细胞的遗传构成不仅在不同的解剖位置和疾病阶段存在相当大的差异，而且在同一病灶的不同区域也存在着相当大的差异，即空间异质性。纵向研究也证明，同一病变的遗传特征可随着时间的推移而显著变化，称为时间异质性。重要的是，肿瘤异质性不仅表现在遗传水平上，还包括表观遗传、转录、表型、代谢和分泌等层面。这些层面可独立变化（如遗传稳定的肿瘤却表现出高度的表观遗传变异性），或者以紧密相互联系的方式变化（如基因和表观遗传变化协同定义转录和表型特征）。因此，肿瘤生态系统中每个细胞成分的丰度、定位和功能都会随着时间与空间的演变而变化，这样的时空进化是由其来源的动态性质决定的，包括肿瘤细胞固有的遗传不稳定性以及肿瘤微环境特征等，肿瘤克隆选择、合作和竞争在恶性细胞和肿瘤微环境其他细胞之间多维度相互作用的背景下进行。然而，定义肿瘤异质性及其时空演化的关键要素很大程度上仍未知。

肿瘤动态异质性的机制包括：① 遗传异质性。遗传异质性赋予不断进化的肿瘤可塑性，对肿瘤细胞的增殖、侵袭和耐药至关重要，其所造成的克隆多样性为肿瘤进化提供了肥沃的土壤，最终塑造了驱动基因、免疫原性、突变负荷和核型图谱等基因组特征。② 表观遗传异质性。肿瘤细胞往往利用表观遗传畸变在细胞状态之间转换，虽然这些表观遗传学改变通常是可逆的，但可以由细胞后代获得，从而影响肿瘤的克隆及其进化。③ 行为和免疫学异质性。遗传和表观遗传模式最终决定了肿瘤细胞行为和免疫学异质性，行为异质性影响与疾病进展有关的“经典”过程，如增殖和侵袭特性，免疫学异质性涉及抗原性、佐剂性和免疫逃避。④ 免疫

和间质异质性。作为具有复杂细胞组成的多细胞生态系统，肿瘤所包括的免疫细胞和间质细胞在种类、数量、状态和空间分布上差别均较大，是肿瘤异质性的重要来源。

肿瘤动态演进机制研究亟须解决的关键科学问题包括：① 如何跨越时间和空间对肿瘤进行更为整体的解析，从孤立的点走向完整的时间线和全貌？② 除了基因组，表观遗传组、转录组、蛋白组、代谢组以及微环境等在肿瘤演进中起什么作用？而肿瘤演进又如何影响肿瘤微环境和相应的治疗？有无其他协同机制？③ 在检测到的众多变异中，怎样区分功能性和非功能性瘤内异质性？④ 如何识别肿瘤演进过程的不同模式和正向或负向选择事件？⑤ 如何进一步优化测序技术和算法分析，利用多组学联用获取更高分辨率和更高维度的数据？⑥ 如何基于演进机制的深入理解对驱动突变基因进行合理分型？⑦ 如何利用动态演进机制研究服务于临床，如发掘更多耐药机制和新型治疗策略？⑧ 怎样提高液体活检的灵敏度，以应用于肿瘤动态演进机制研究，并针对不同癌种探索合适的体液生物标志物？

高通量测序技术和单细胞测序技术的发展很大程度上推动了肿瘤动态演进机制研究，其主要应用包括：① 推测克隆结构。基因组测序数据中体细胞突变的读取深度和变异等位基因频率可用于推断每个突变的肿瘤纯度、倍性和局部拷贝数，从而确定包含突变的癌细胞比例和克隆结构。② 描绘谱系图谱。多重采样可以定义肿瘤克隆的动态进化过程，由于包含突变的癌细胞比例随时间变化，在不同时间点进行多次采样可以提供更高分辨率；另一种形式是在肿瘤内的多个区域进行采样，以评估肿瘤内克隆的空间组成，并刻画克隆关系，改善临床分层。③ 追踪单细胞遗传史。尽管多重采样有助于癌症进化过程中的克隆解构，但仍需要以单细胞分辨率分析系统发育才能得出精确的克隆动力学和肿瘤进化史。④ 揭示细胞状态异质性。细胞状态

可塑性、转录状态异质性和表观遗传可塑性可以成为癌症进化的媒介，驱动肿瘤的克隆演进，单细胞转录组和表观遗传测序作为变革性技术对这一领域具有重要推动作用。⑤ 界定肿瘤生态系统空间动态。肿瘤细胞空间位置以及导致的差异性微环境互作代表了与适应度相关的另一个维度，空间单细胞组学研究在界定肿瘤生态系统空间动态方面独具优势，成为发展迅速的前沿领域。

“肿瘤动态演进机制研究”工程研究前沿中，核心论文发表位于前三位的国家分别是美国、中国和英国（表 1.2.3）。其中，中国核心论文数占

比为 15.50%，是该前沿的主要研究国家之一。从主要产出国家间的合作网络（图 1.2.4）来看，核心论文数排名前十位的国家之间都有密切的合作关系，说明“肿瘤动态演进机制研究”是各国共同关注的前沿方向。

“肿瘤动态演进机制研究”核心论文发文量前十位的机构主要来自美国、中国和英国。其中前三名来自美国和中国，分别是哈佛大学、中国科学院和丹娜法伯癌症研究院（表 1.2.4）。从主要机构间的合作网络（图 1.2.5）来看，机构之间有着广泛的合作。

表 1.2.3 “肿瘤动态演进机制研究”工程研究前沿中核心论文的主要产出国家

序号	国家	核心论文数	论文比例 /%	被引频次	篇均被引频次	平均出版年
1	美国	261	55.06	37 421	143.38	2018.0
2	中国	148	31.22	6 109	41.28	2018.9
3	英国	78	16.46	15 234	195.31	2018.3
4	德国	49	10.34	11 469	234.06	2018.1
5	法国	42	8.86	3 228	76.86	2018.0
6	意大利	39	8.23	9 273	237.77	2017.6
7	澳大利亚	39	8.23	5 685	145.77	2018.6
8	加拿大	28	5.91	5 448	194.57	2018.3
9	西班牙	25	5.27	4 468	178.72	2017.7
10	荷兰	25	5.27	2 953	118.12	2018.5

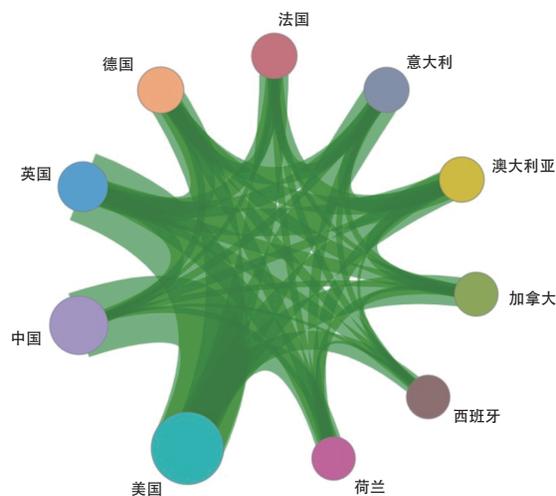


图 1.2.4 “肿瘤动态演进机制研究”工程研究前沿主要国家间的合作网络

肿瘤动态演进包括基因水平、细胞状态水平、表观遗传水平，空间水平和肿瘤微环境因素的复杂相互作用。在过去 10 年中，单细胞分析彻底改变了我们对所有生命科学学科中细胞过程和异质性的理解。单细胞多组学研究为复杂和动态系统的细胞组成提供了前所未有的视角。高通量测序技术和新

开发的多组学技术已在单细胞水平的分辨率上有所突破，能够整合肿瘤演进上的一些遗传因素和非遗传因素。这些方法通过对临床样本的研究，为解决有关肿瘤动态演进的核心问题的研究铺垫了道路（图 1.2.6）。

综合以上统计分析结果，对于“肿瘤动态演进

表 1.2.4 “肿瘤动态演进机制研究”工程研究前沿中核心论文的的主要产出机构

序号	机构	核心论文数	论文比例 /%	被引频次	篇均被引频次	平均出版年
1	哈佛大学	54	11.39	11 583	214.50	2017.8
2	中国科学院	45	9.49	1 629	36.20	2019.0
3	丹娜法伯癌症研究院	33	6.96	8 063	244.33	2017.6
4	纪念斯隆-凯特琳癌症中心	29	6.12	10 341	356.59	2018.2
5	剑桥大学	25	5.27	5 391	215.64	2019.0
6	斯坦福大学	21	4.43	3 474	165.43	2018.1
7	北京大学	21	4.43	1 500	71.43	2018.8
8	弗朗西斯·克里克研究所	20	4.22	6 462	323.10	2018.5
9	得克萨斯大学安德森癌症中心	18	3.80	6 101	338.94	2018.2
10	伦敦大学学院	18	3.80	5 494	305.22	2018.6

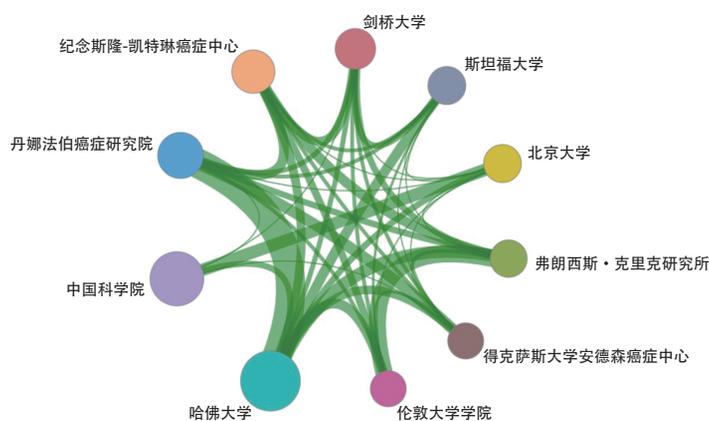


图 1.2.5 “肿瘤动态演进机制研究”工程研究前沿主要机构间的合作网络



图 1.2.6 “肿瘤动态演进机制研究”工程研究前沿的发展线路

机制研究”前沿，我国目前处于与国外并跑的态势。肿瘤进化包括遗传、细胞状态、表观遗传、空间和微环境因素的复杂相互作用，由于人群中个体差异极大，需要在更大样本量的队列中深入研究肿瘤起源和演化轨迹，逐步揭示肿瘤动态演进的相应理论和分子机制。

1.2.3 干细胞衰老

衰老是一种机体功能性衰退的复杂生物学过程，而干细胞衰老通常被认为是器官或机体衰老的重要标志之一。解析干细胞衰老是认识机体衰老和衰老相关疾病的必要基石，也是发展衰老相关干预策略的关键抓手。干细胞分为全能干细胞、多能干细胞和成体干细胞。其中，成体干细胞存在于机体的多种组织中，包括造血干细胞、皮肤干细胞、骨骼肌干细胞、神经干细胞等。这些成体干细胞具有单向或者多向分化潜能，在特定器官的稳态维持和功能恢复中发挥着不可或缺的作用。通常情况下，成体干细胞存在于特定的局部组织微环境中，如免疫、血管及神经微环境等。干细胞通过与组织微环境相互作用，维持组织再生能力，共同维持器官正常功能及机体稳态。

随着机体年龄的增加，干细胞在体内逐渐累积各种损伤，包括基因组 DNA 损伤、表观遗传改变、细胞周期异常、活性氧累积、线粒体功能障碍、蛋白质稳态失衡、微环境和系统变化以及代谢异常等；同时，衰老伴随的系统慢性炎症也会导致干细胞的稳态失衡，从而引发干细胞的衰老耗竭。这些内在和外在因素共同导致干细胞功能和再生能力的渐进性降低与衰退。干细胞衰老被认为是机体衰老最重要的驱动因素之一，它会损害组织和器官的正常功能及再生能力，并诱发衰老相关疾病。因此，系统解析干细胞衰老的分子机制，开发延缓干细胞衰老、促进干细胞再生的干预手段，是提高组织和器官再生能力、防治衰老相关疾病的前提和基础。目前，靶向干细胞的干预策略主

要集中在两方面：一是激活内源干细胞的再生活力；二是移植外源干细胞进行替代和补充。一方面，通过靶向干细胞的药物或者基因干预，提高组织内的干细胞活力；或者通过改善干细胞微环境，调控其相互作用，提升内源干细胞的活力和功能。另一方面，体外扩增培养成体干细胞，并回输到体内，补充组织内的干细胞储库，亦可结合工程化手段，提高成体干细胞遗传特征，进一步改善组织的稳态和功能。目前，干细胞疗法在多种疾病治疗方面均表现出了巨大潜力，包括老年衰弱症、脊髓损伤、I 型糖尿病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病、心肌梗死和骨关节炎等。此外，各类交叉领域的飞速发展也进一步推动了干细胞衰老方面的机制研究，为发展新的干预策略提供了独特视角与手段。例如，类器官技术助力打造人类器官衰老研究体系，从而实现在体外观察人类衰老干细胞与其微环境的相互作用；基因编辑和追踪技术有助于探究不同基因对于干细胞衰老的影响及其分子机制；细胞重编程技术，可以推动对干细胞衰老的表观遗传学特征的理解，为重塑表观时钟提供可能；单细胞和空间多组学技术，有助于揭示组织异质性和干细胞衰老调控的关系。在干细胞衰老研究领域，交叉整合多学科新兴技术，开辟研究的新角度与新路径，挖掘关键机制和靶标、并基于基础研究搭建干细胞衰老干预的研究与转化平台，将为有效防治衰老相关疾病奠定理论和技术基础，助力实施积极应对人口老龄化的国家战略。目前，干细胞衰老研究领域仍然面临以下亟待解决的关键科学问题：

1) 如何建立干细胞衰老研究的新模型？干细胞衰老是一个复杂的生物学过程，在不同物种和不同组织中具有高度的异质性和异步性。因此亟须建立跨物种多元化模型相结合的新型衰老研究范式，整合多谱系、多疾病类型人类干细胞及其衍生细胞、类器官等体外研究模型，为干细胞衰老的机制探索提供先决条件。

2) 如何系统深入地解析干细胞衰老的新机制? 探索干细胞衰老的诱因是当前衰老研究领域最为前沿和活跃的分支。然而, 不同生活环境、不同生理生态下表观遗传、代谢、免疫、炎症、节律等因素影响或调控干细胞衰老的机制尚缺乏系统性研究。因此, 利用单细胞多组学、空间多组学和高分辨率动态成像等多维研究新技术, 结合新材料、人工智能、合成生物学、再生医学、光学成像、生物传感、基因编辑等多学科交叉研究体系, 系统绘制不同谱系干细胞衰老的时空动态多维景观地貌, 解析其共有及特有的基因表达调控机制, 回答干细胞衰老进程的异质性和时空特异性等复杂问题, 深层次挖掘干细胞衰老的潜在干预靶标, 是推动基础研究向临床转化的关键所在, 对于改善老龄健康、防治衰老相关疾病至关重要。

3) 如何发展干细胞衰老及相关疾病干预的新策略? 干细胞衰老是器官和机体衰老的驱动因素之一, 因此基于新模型、新技术对干细胞衰老的深入研究将有助于找到适应体内衰老病变微环境、抵御恶性转化并且改善老龄健康、防治衰老相关退行性疾病的新型干预手段, 利用高通量筛选平台, 发掘可延缓干细胞衰老、促进其再生的年轻因子, 并通过 CRISPR-Cas9 等基因编辑技术以及相关高效递送系统, 发展特异性的基因治疗手段以增强干细胞活力; 利用生物工程技术等手段找到可改善干细胞与微环境稳态的材料或方法, 如特殊生物材料、纳米机器人等, 以此开发新型干细胞替代疗法; 通过探寻主动健康模式, 如运动、饮食调控和节律调节等相关调控规律及关键调控因素, 挖掘干细胞衰老的关键靶点, 从而增强干细胞活力, 维持器官稳态。

未来的研究重点包括: ① 建立并利用跨物种多元化体内研究模型, 同时结合多谱系、多疾病类型的人类干细胞及其衍生谱系细胞、类器官等体外研究模型, 建立人类干细胞衰老系统性研究的新范式; ② 建立并优化跨层次、多维度、高分辨率的多组学时空解析技术, 系统阐述多谱系干细胞衰老

的组织特异性和异质性; ③ 解码干细胞衰老过程中细胞与细胞、细胞与微环境之间时空调控规律的底层逻辑, 特别是干细胞与免疫、造血、代谢和神经内分泌等微环境之间的相互作用; ④ 以干细胞衰老表型为指征, 建立新型高通量筛选平台, 遴选可增强干细胞活力的新型小分子化合物与调控因子, 获得遗传增强型干细胞; ⑤ 系统挖掘干细胞衰老多维调控靶点, 进而发展基于遗传增强干细胞及其衍生物的细胞治疗新策略, 利用动物模型或临床试验系统评估其长期安全性和有效性; ⑥ 发展特异性靶向衰老干细胞抗原的新型药物、疫苗或免疫细胞疗法, 安全、高效地清除衰老干细胞; ⑦ 探索饮食调控、运动、节律调节等主动健康模式在干预干细胞衰老方面的有效性、安全性以及关键调节机制。“干细胞衰老”工程研究前沿的发展路线见图 1.2.7。

“干细胞衰老”工程研究前沿中, 美国的核心论文产出处于明显领先的地位, 中国和英国分列第二、三位(表 1.2.5)。其中, 中国核心论文篇均被引频次为 86.64。在主要产出国家间的合作方面, 核心论文数排名前十位的国家之间都有合作关系, 尤其是前四位国家——美国、中国、英国和德国, 在该领域合作关系密切(图 1.2.8)。

“干细胞衰老”工程研究前沿中, 核心论文发表数排名前十位的机构主要来自美国、中国和英国(表 1.2.6)。其中, 来自美国的机构是哈佛大学、斯坦福大学、梅奥诊所、约翰斯·霍普金斯大学、加利福尼亚大学洛杉矶分校、加利福尼亚大学旧金山分校和巴克衰老研究所; 来自中国的机构是中国科学院; 来自英国的机构是剑桥大学和伦敦大学学院。从主要机构间的合作网络(图 1.2.9)来看, 部分机构间有较紧密的合作关系。

基于以上统计分析结果, 对于“干细胞衰老”研究前沿, 中国目前处于与国外同类研究并跑的状态, 据此提出如下建议: ① 打造干细胞基础和转化创新中心, 鼓励设立人类干细胞资源管理库、干细



图 1.2.7 “干细胞衰老”工程研究前沿的发展路线

表 1.2.5 “干细胞衰老”工程研究前沿中核心论文的主要产出国家

序号	国家	核心论文数	论文比例 /%	被引频次	篇均被引频次	平均出版年
1	美国	314	51.31	37 629	119.84	2017.6
2	中国	100	16.34	8 664	86.64	2017.7
3	英国	85	13.89	9 725	114.41	2017.7
4	德国	55	8.99	6 226	113.20	2017.4
5	意大利	44	7.19	4 888	111.09	2017.6
6	西班牙	33	5.39	3 647	110.52	2017.6
7	加拿大	31	5.07	3 801	122.61	2017.4
8	法国	29	4.74	3 159	108.93	2017.7
9	荷兰	28	4.58	3 788	135.29	2017.5
10	日本	24	3.92	3 942	164.25	2017.8

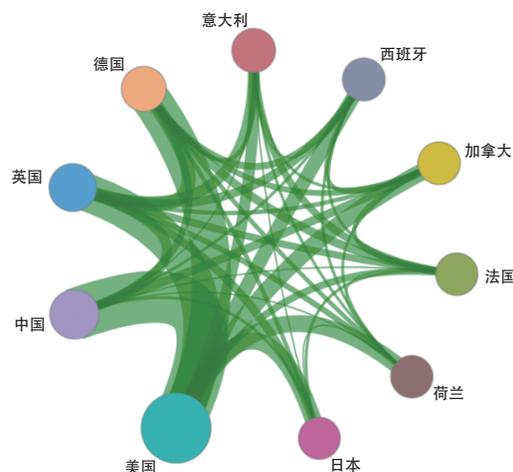


图 1.2.8 “干细胞衰老”工程研究前沿主要国家间的合作网络

胞功能评估体系以及干细胞再生的药物研发体系，积极推动靶向干细胞衰老与衰老相关疾病的干细胞治疗产品的研发和商业推广，实现全民普惠性延缓衰老、有效防治衰老相关疾病的目标；② 加快干细胞衰老研究伦理建设，健全干细胞衰老的评估体系和标准规范，抢占干细胞衰老研究的国际战略高地，同时加强知识产权保护，大幅提高科技成果转移转

化成效；③ 针对性启动和拓展国家干细胞衰老研究专项、干细胞衰老临床转化研究基金，加大国家科技计划对干细胞衰老及其临床转化研究在科技创新、基础理论和政策研究等方面的支持力度；④ 着重凝聚和培养干细胞衰老领域的创新型科技战略人才、打造世界一流研究团队，依托地方科技研究机构、创新人才培养示范基地、医疗卫生机构以及大

表 1.2.6 “干细胞衰老”工程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	篇均被引频次	平均出版年
1	哈佛大学	30	4.90	3 951	131.70	2017.9
2	斯坦福大学	27	4.41	2 558	94.74	2017.9
3	中国科学院	25	4.08	3 220	128.80	2017.9
4	梅奥诊所	23	3.76	3 741	162.65	2018.2
5	约翰斯·霍普金斯大学	20	3.27	3 196	159.80	2017.7
6	剑桥大学	17	2.78	1 590	93.53	2018.2
7	加利福尼亚大学洛杉矶分校	16	2.61	2 508	156.75	2017.8
8	加利福尼亚大学旧金山分校	15	2.45	1 552	103.47	2018.0
9	巴克衰老研究所	14	2.29	2 916	208.29	2017.5
10	伦敦大学学院	13	2.12	1 927	148.23	2016.8

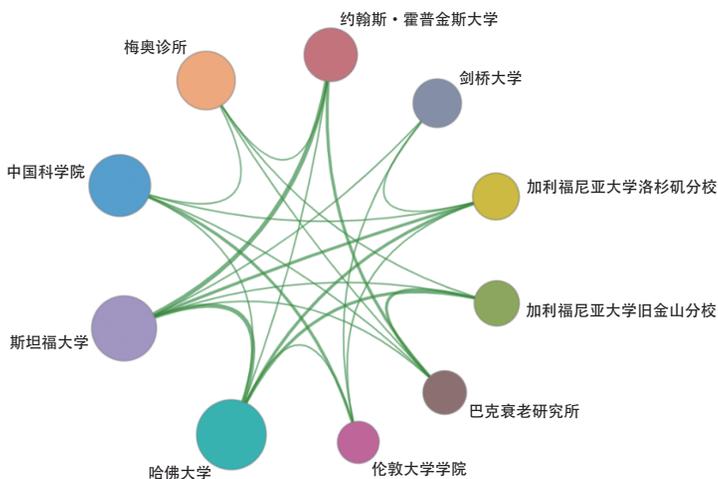


图 1.2.9 “干细胞衰老”工程研究前沿主要机构间的合作网络

型生物医药企业等单位，形成人才驱动中心的新布局，引领国际衰老干细胞研究领域发展。

2 工程开发前沿

2.1 Top 10 工程开发前沿发展态势

医药卫生学领域 Top 10 工程开发前沿涉及基础医学、临床医学、药学、中药学、医学信息与生物医学工程等学科方向（表 2.1.1），其中，新兴前沿包括体内基因编辑技术、单碱基编辑器的开

发与应用、靶向蛋白降解剂、可溯源标记多重单细胞测序技术；作为传统研究深入的前沿包括基于类器官技术的药物筛选、AI+ 手术机器人、中药药效物质高效发现技术体系、植入式柔性脑机接口技术、干细胞体外扩增培养体系的建立和基于多模态生物医学大数据的肿瘤风险智能评估关键技术。各前沿相关核心专利 2016—2021 年施引情况见表 2.1.2。

（1）基于类器官技术的药物筛选

类器官是利用人体组织干细胞或患者肿瘤组织建立的具有稳定表型和遗传学特征的重要体外模型，并能长期稳定传代培养。自 2009 年研究者建

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	基于类器官技术的药物筛选	185	473	2.56	2019.7
2	体内基因编辑技术	726	5 668	7.81	2019.1
3	单碱基编辑器的开发与应用	246	850	3.46	2019.9
4	AI+ 手术机器人	1 103	3 363	3.05	2019.8
5	靶向蛋白降解剂	344	774	2.25	2018.5
6	可溯源标记多重单细胞测序技术	24	80	3.33	2019.2
7	中药药效物质高效发现技术体系	2 225	2 136	0.96	2019.0
8	植入式柔性脑机接口技术	179	1 492	8.34	2019.6
9	干细胞体外扩增培养体系的建立	969	1 394	1.44	2018.9
10	基于多模态生物医学大数据的肿瘤风险智能评估关键技术	200	917	4.58	2019.8

表 2.1.2 医药卫生领域 Top 10 工程开发前沿核心专利逐年公开量

序号	工程开发前沿	2016	2017	2018	2019	2020	2021
1	基于类器官技术的药物筛选	6	13	21	29	42	74
2	体内基因编辑技术	39	101	116	154	136	180
3	单碱基编辑器的开发与应用	1	3	23	51	77	91
4	AI+ 手术机器人	44	45	73	195	281	465
5	靶向蛋白降解剂	61	55	79	31	48	70
6	可溯源标记多重单细胞测序技术	1	3	4	5	4	7
7	中药药效物质高效发现技术体系	217	317	310	367	424	590
8	植入式柔性脑机接口技术	7	13	21	24	46	68
9	干细胞体外扩增培养体系的建立	141	120	115	164	176	253
10	基于多模态生物医学大数据的肿瘤风险智能评估关键技术	6	9	23	28	42	92

立了首个小鼠肠类器官以来，经历了十余年的飞速发展，类器官技术在精准医疗、再生医学、药物筛选和疾病建模等领域大放异彩，在全球范围内已经显示出强大的发展潜力。

目前，基于类器官技术的药物筛选仍存在以下问题亟待解决：构建各种类器官及疾病模型的问题；构建复杂类器官模型的问题；类器官培养基和基质胶商品化生产的问题；类器官培养和药物筛选标准化和自动化的问题；类器官多维度检测手段开发的问题；类器官高内涵成像和分析技术的问题；对人体来源的类器官追踪、监督和管理规范问题，社会认可度和伦理审查制度问题。

几大热点分支领域包括建立多样化的类器官和疾病模型，构建血管化、免疫化、系统化类器官模型，类器官培养体系优化及产业化，类器官高内涵成像系统和分析方法均取得了重要进展，类器官模型已经成为药物筛选和研发阶段的重要工具，获得国内外监管层、组织机构以及药企的广泛认可和大力支持。

基于类器官技术的药物筛选前沿方向的核心专利公开量逐年增加，我国名列首位，占整体专利产出数量的 30.81%，美国和韩国分居第二、三位（表 2.2.1）。世界范围内研究机构间的合作较少。中国在类器官领域的研究和应用起步稍晚，但具有丰厚的科研积累，并获得了政策和监管层面的高度重视和支持，发展前景广阔，加速推动我国类器官技术的产品转化和临床应用，必将为药物研发和精准医疗带来新突破和希望。

（2）体内基因编辑技术

随着 CRISPR-Cas 技术的广泛发展和迅速进化，已经开发了用于哺乳动物细胞编辑的多种基因编辑工具，包括可编程核酸酶、碱基编辑器和先导编辑器。这些基因编辑器已广泛应用于多种动物疾病模型，以探索基因编辑治疗的有效性和安全性。近年来，多项人体临床试验印证了以 CRISPR 为代表的基因编辑技术的广阔应用前景。相对于基因

编辑工具本身的快速发展，其递送技术仍然是基因编辑治疗的最大瓶颈。因此，将基因编辑组分有效递送到动物和人体内，是推进体内基因编辑技术临床应用的关键步骤。研究人员发明了几类能够克服复杂分子障碍的细胞内递送工具。目前最先进的递送系统包括腺相关病毒（AAV）递送、脂质纳米颗粒（LNP）递送和病毒样颗粒（VLP）递送，可以达到体内递送的主要标准，因此很适合基因编辑器的体内递送。2021 年 6 月，《新英格兰医学杂志》报道了世界首例体内 CRISPR 基因编辑治疗的安全性和有效性临床数据。这是首个体内 CRISPR 基因编辑疗法的临床结果，证明了直接注射 CRISPR 组分即可在体内进行高效的基因编辑，进一步扩展了 CRISPR 基因编辑疗法的应用范围，为众多人类疾病的治疗开辟了新途径。新的体内基因编辑疗法正迅速走向临床。

（3）单碱基编辑器的开发与应用

单碱基编辑器是 CRISPR-Cas 系统与碱基脱氨酶结合开发出来的新一代基因编辑工具。由于能够实现特定位点单碱基的替换，以及对基因组的编辑过程中不需要切割 DNA 双链，因而相比于 CRISPR-Cas9 等传统人工核酸酶系统，单碱基编辑器具有更高的精确性和安全性等优势，已成为当前基因编辑领域的研究新热点，被广泛应用于各种动物、植物和微生物的基础与应用研究中。在生物医药领域，单碱基编辑器已在基因功能研究、蛋白定向进化、谱系示踪、疾病模型构建、基因治疗等方面展示了重要的应用价值。自最初报道的 C-G 到 T-A 碱基对替换的胞嘧啶碱基编辑器（CBE）和 A-T 到 G-C 碱基对替换的腺嘌呤碱基编辑器（ABE）成功问世以来，科学家们围绕其编辑效率、精确性、特异性、靶向范围和递送效率不断进行优化，数百种不同性质的碱基编辑器相继被报道，使得单碱基编辑器的工具箱不断丰富和完善，进一步挖掘了单碱基编辑器在生物医药领域的应用潜力。目前，碱基编辑器已被成功应用于各种体外和体内治疗性基

因编辑，通过纠正致病点突变，或插入单核苷酸变异达到预防或治疗疾病目的。

(4) AI+ 手术机器人

AI+ 手术机器人 (AI+ surgical robotics, AI+SR) 是一种通过研究手术专用人工智能高级学习算法并赋能于手术机器人，使得手术机器人在无人干预下能够自主感知患者体内环境、自主实时决策手术方案、自主实施手术操作，并以更高精度、安全性和效率全自主开展手术的新一代智能诊疗技术。要实现 AI+ 手术机器人技术在临床的大规模应用，需要解决的关键技术问题包括：① 腔内手术器械图像智能分割、运动跟踪与环境交互感知；② 复杂手术操作任务的示范学习、辨识与执行；③ 多功能、轻便化灵巧手术机器人硬件及智能人机交互控制系统。随着人工智能与手术机器人技术的发展成熟，特别是手术专用学习数据集与训练模型、新型机器人构型设计与人机交互技术不断获得突破，AI+ 手术机器人技术将逐渐从实验室样机走入实际临床应用，有望在普外科、泌尿外科、心血管外科、胸心外科、妇科、骨科、神经外科、口腔科等多个领域得到广泛应用。因其在人类医疗健康领域的广阔前景，我国和欧美发达国家均高度重视对 AI 与手术机器人技术研究的投入，瞄准重大疾病和关键临床技术中的“AI+ 手术机器人”解决方案，构建了“产学研用”协同创新机制。近年来，我国陆续出现了一系列技术初创公司，并不断实现单元技术上的突破，推出了一些新型产品。我国基于 AI 技术的智能诊疗装备与手术机器人产品已形成一定规模，并且其市场规模持续高速增长。腔内动态环境下的术中实时引导、多模态信息融合感知、复杂手术环境下人机智能交互控制、多自由度灵巧型手术机器人构型与驱动技术、有限手术训练数据集标记与模型训练技术的开发，将是促进 AI+ 手术机器人技术突破的关键。AI+ 手术机器人技术是集医学、人工智能、机器人学、机械学、控制科学、生物力学及计算机科学等多学科于一体的高端医疗技术，多学科

的深度融合发展必将为众多重大疑难疾病的诊断和治疗带来新希望，在人类健康领域产生巨大的社会效益与经济效益。

(5) 靶向蛋白降解剂

靶向蛋白降解 (proteolysis targeting chimeras, PROTAC) 是一种通过异双功能小分子化合物将细胞内的靶蛋白和 E3 连接酶拉近，利用泛素-蛋白酶体系统诱导靶蛋白选择性降解的新技术。PROTAC 分子由靶蛋白配体、E3 连接酶配体和连接两个配体的连接链三部分组成，通过两端配体的招募形成“靶蛋白-PROTAC-E3 连接酶”三元复合物以诱导靶蛋白的降解。这种降解是以催化循环的模式实现对靶蛋白功能的调控。如何快速、高效发现并优化 PROTAC 分子是该技术的关键问题。① PROTAC 分子的配体发现。受限于目标蛋白配体的匮乏和可使用的 E3 连接酶种类，如何快速有效筛选目标蛋白配体和发现可用于 PROTAC 技术的 E3 连接酶及相应配体是制约 PROTAC 分子设计开发的重要科学问题；同时配体间连接链优化也是 PROTAC 开发中的重要问题。② PROTAC 选择性和降解活性。目前针对 PROTAC 选择性和降解活性的提高尚无规律可循，需要凝练指导理论；PROTAC 分子通常存在的“钩状效应”也会影响降解选择性和活性。③ PROTAC 成药性优化。异于传统小分子抑制剂的作用机制使得 PROTAC 成药性优化也需要新的探索，不能照搬小分子优化经验。④ PROTAC 分子临床前评价体系。传统方法无法准确评估 PROTAC 成药的 PK、PD 和毒理等，目前尚无成熟的针对 PROTAC 分子的临床前评价体系。因此，如何理性开发 PROTAC 药物是目前尚不明确且亟待解决的问题。PROTAC 技术可以克服小分子抑制剂、抗体、细胞疗法等无法触及的靶点，如不可成药靶点、小分子药物耐药靶点、具有支架功能的蛋白等，因此 PROTAC 已成为新一代药物开发的创新策略。此外，作为一种新型化学小分子敲降蛋白策略，PROTAC 也在生物医学基础研究中

发挥越来越重要的作用。PROTAC 技术目前已成为药物研发的前沿技术，包括激酶、转录因子、受体等 130 多个靶点可以利用 PROTAC 技术实现降解。欧美不仅有多家初创及已上市的生物技术公司专注于 PROTAC 药物开发，国际制药巨头也都纷纷加入 PROTAC “赛道”，国内布局 PROTAC 技术的药企已有 20 余家。目前已有十余款 PROTAC 药物进入临床阶段，但 PROTAC 新药整体尚处于研发早期阶段，大多数新开发的临床期 PROTAC 分子用于治疗不同类型的癌症，其中进展最快的已处在 II 期临床试验。PROTAC 分子适应证未来不仅局限于肿瘤学，也在向炎症、免疫疾病、神经退行性疾病、激发抗癌免疫反应、抗病毒等不同领域扩展。同时，各种创新型的 PROTAC 分子、分子胶或相似作用机制的降解技术也在不断涌现。靶向蛋白降解剂有望成为独立于传统小分子抑制剂、生物大分子、细胞治疗外的第四种主要的药物治疗形式。PROTAC 技术是当前我国实现创新药物“弯道超车”的巨大契机，应加速推动我国 PROTAC 技术药物开发和应用。

（6）可溯源标记多重单细胞测序技术

可溯源标记多重单细胞测序技术（lineage-traceable multiplexed single-cell sequencing technology）是一类通过高通量单细胞测序与计算分析，重建器官和组织中细胞谱系动态变化过程的新兴组学技术。可溯源标记多重单细胞测序技术通过整合近年来逐步发展起来的单细胞多重分子标签测序，单细胞多组学测序，以及基于 CRISPR 的细胞克隆分析技术，将与细胞谱系、细胞类型、分化状态等信息通过高通量测序数据分析解析出来，可获得正常组织与疾病组织中的细胞和分子调控图谱，也可从分子水平上推导细胞正常分化与异常病变的动态过程。随着高通量单细胞测序技术的不断进步，可溯源标记多重单细胞测序技术已逐步应用于构建人类正常器官发育过程中的细胞图谱，在癌症研究中用于解析癌症初发与复发患者中癌细胞克隆与演变模

式，为癌症精确诊断与治疗提供有效分子标记和客观指标。因单细胞测序在生命科学基础研究与临床医学转化研究中的广阔前景，当前世界各国科学家正在联合进行人类单细胞图谱与癌症单细胞图谱计划，可溯源标记多重单细胞测序技术是这些计划实施过程中孕育出的新兴技术，正在用于推动以癌症为代表的人类重大疾病的前沿研究。高通量长片段 DNA 与 RNA 测序、细胞与分子标签颗粒的设计与合成、临床样本采集与解离、单细胞基因突变与单细胞多组学数据整合分析方法的开发，将是促进可溯源标记多重单细胞测序技术突破的关键。可溯源标记多重单细胞测序技术与癌症诊断与治疗，特别是癌症复发患者样本的研究，将有望提高肿瘤预后评估的准确性，同时推动癌症复发机制的基础研究与药物研发，成为精准医学的重要基础。

（7）中药药效物质高效发现技术体系

中药药效物质是从中药材、中药饮片、中成药或方剂内提取、分离制备得到的具有特定药理活性且能治疗、预防疾病或有目的地调节机体生理功能的化学物质。其既包括中药原有成分，也包括中药进入体内新生成的代谢产物。如何从复杂中药物质体系中高效地发现其中的药效物质，是中药现代化研究的核心科技问题之一。随着现代分析、分离技术的不断发展，色谱-质谱分析、色谱分离、核磁共振结构鉴定、多组学分析等技术手段正逐步被应用于中药药效物质发现领域，这对于促进中药物质基础研究和基于中药、天然药物资源的活性先导化合物及创新药物的发现起到了技术支撑作用。目前相关技术也在不断更新整合中。例如：使用直接注射-多级质谱全扫描法（DI-MS/MSALL）替代传统的液相色谱质谱法（LC-MS），其分析时间短，可以同时检测不同极性的化学成分；开发精准单细胞微流控技术平台；将高内涵成像技术和质谱技术等先进分析技术结合，在不需要对中药成分进行预分离的情况下，直接从复杂体系中筛选活性成分等。生物色谱技术中的细胞膜色谱成为近年来中药领域

的研究热点，其依据提取物中的成分与活性细胞是否具有特异亲和能力进行药效成分分离与鉴定。体外细胞膜色谱法可以快速、有效地对中药复方的有效部位和活性成分进行初步筛选，为中药的高通量筛选提供了途径。

近年来，基于“组学思路”的中药体内代谢产物鉴定技术被广泛关注。转录组学、蛋白质组学和代谢组学在中药药效物质研究中的应用方兴未艾，通过比较中药干预前后 miRNA、基因、蛋白或代谢物的表达谱差异，一方面有利于阐明中药药效物质的作用机制，另一方面也有望对活性成分或组分进行系统性的药效评价。组学领域的快速发展为中医药与现代技术和系统生物学的融合提供了新的工具。高通量、高内涵筛选借助创新型的平台工具，大幅提高活性评价效率和活性化合物的筛选速率，高通量实现对成分的快速大规模活性筛选，高内涵实现同时刻的评价维度增加，对于中药复杂体系中活性物质的快速发现有着极大的助力，为大规模分析生物系统的基因、蛋白质、代谢物谱以及机体生命活动规律提供了可能。基于计算机模拟的网络药理学越来越广泛地被应用于中药药效物质基础研究。通过计算构建“疾病表型-基因靶点-药物成分”的复杂生物学网络，阐明中药成分的靶标谱，预测药理活性成分与机制，发掘方剂配伍规律等。

今后，一方面，随着人们对复杂性疾病的理解不断加深，传统的从分子、基因到细胞的还原论思维已逐渐被系统生物学、网络生物学等系统论方法所取代。通过多模态、跨尺度观察中药对细胞表型、组织/器官结构形态以及机体功能影响，探寻多种组分/成分对机体多个子系统的作用及其协同效应，有望开辟中药药效物质研究新途径。另一方面，以中医药大数据为驱动，模型构建和生物信息技术为手段，针对中药治疗疾病多成分、多靶点的特性，可通过人工智能技术，深度解析中药“多成分-多靶点-多疾病”的关系，构建“药物成分-成分靶标-疾病基因”互作网络，预测中药复方的活性成

分、潜在药效、临床适应症和作用机制等，为中药新药的研发提供新的研究路径。

(8) 植入式柔性脑机接口技术

脑机接口是大脑和外部设备之间创建的直接连接通路，是国际脑科学最前沿研究的重要工具，也是神经疾病临床诊治的重要手段。脑机接口的核心挑战是如何在最低限度损伤大脑和最大限度利用大脑之间达到平衡。相比于非植入式脑机接口，植入式脑机接口直接与神经元紧密接触，在神经信号质量和神经调控精度等关键性能上有着天然的优势，但植入手术对大脑的创伤和植入器件长期在体的安全性等问题是当前瓶颈。植入式脑机接口是一个复杂的系统，涉及电极、芯片、算法、植入等多种关键技术，包括：生物器件集成电路制造技术，用于提高脑机接口记录带宽；超薄超柔电极制备技术，实现海量神经活动信号的长期稳定获取；神经信号模拟域特征提取技术，实现海量神经信号的实时探测、处理和压缩，大幅降低数字神经网络的规模和功耗；微创植入技术，自动躲避血管，减少植入创伤。脑机接口作为脑与类脑研究的核心技术，在前沿脑科学研究、重大脑疾病诊疗以及军事应用中发挥着不可替代的作用。科学研究方面，脑机接口作为新工具可进一步推动脑基础科学的持续进步，通过多脑区高通量神经数据记录绘制大脑有效性连接网络，解析新的神经环路；脑疾病诊疗方面，脑机接口可以通过提取与解码大脑神经活动实现人脑与神经假体之间的连接，达到替代肢体运动功能的目的，也可模拟并传输相应信号至目标位置，给出神经刺激达到神经修复的目的；军事应用方面，依托高性能脑机接口技术，以信息直接交互的方式优化大脑和电子系统的信息沟通，提高信息的分析执行效率，让人类有效参与决策并跟上机器步伐。

目前，全球提供脑机接口相关产品和服务的公司有 200 多家，主要集中在中国和美国，纵观国际，北美等外国企业占据了全球 50% 以上脑机接口产品市场份额。根据国外相关研究机构预测，

从2020年到2027年，全球脑机接口市场预计将以13.8%的复合年增长率增长，到2027年，行业规模将增长至超过30亿美元。临床应用是脑机接口的关键出口之一，但记录通道不足、植入创伤大、缺乏反馈是植入式脑机接口需要解决的关键问题，高通量微创植入式闭环脑机接口技术逐步成为国际上当前乃至未来一段时间内重点研究方向。在植入式脑机接口领域，我国当前缺乏原创性核心技术，在带宽、精度、在体稳定性等方面落后于美国，并且跟踪居多，布局分散。最近几年，国内越来越多的机构开始转向植入式脑机接口技术研究，如2021年，中国科学院上海微系统与信息技术研究所开发出“免开颅微创植入式高通量柔性脑机接口”技术，并在鼠、兔、猴等动物身上进行了验证。将各环节技术有机地高质量地组合起来实现高性能系统集成，是目前亟须攻克的难题。尽快合法合规地进入临床试验阶段以加快对关键技术的验证和整体系统的优化是关键。

（9）干细胞体外扩增培养体系的建立

干细胞是一类具有自我复制能力的多潜能细胞，在一定条件下能分化成多种功能细胞，其在组织与胚胎发育研究、再生医学以及新药创制中具有不可替代的作用。干细胞扩增体系（stem cell expansion system, SCES）是干细胞分离纯化、形态学和分子生物学鉴定，以及使其数量增加并维持干细胞特性与功能的无菌细胞制备技术和设备。SCES通过在体外仿生构建体内干细胞微环境（包括物理、化学及生物信号参数），精准调控细胞-细胞、细胞-细胞因子以及细胞-细胞外基质的相互作用，规模化促进干细胞分裂生长，减少细胞损伤、衰老和干性丢失；维持细胞稳态及分化潜能，提高干细胞的数量、功能及安全性，满足干细胞应用需求；同时，根据应用建立个性化干细胞扩增工艺和质量控制标准，提高干细胞扩增效率，降低生产成本。随着干细胞的研究不断深入及其体外扩增技术的多样化、标准化和规模化发展，SCES已成

为基于干细胞的生物医药基础研究及其转化医学发展的关键技术平台之一。其中，人诱导多能干细胞的SCES有力地支撑了人类器官及智能人多器官芯片系统的构建研究，显示了其在人体生理病理模拟、新药研发等领域的应用前景。多种成体干细胞的SCES也已逐渐进入了干细胞再生医学临床转化，包括最早用于白血病治疗的造血干细胞、已获得多项临床应用备案并用于免疫调控、子宫/皮肤/软骨等多种组织器官修复的人间充质干细胞，以及用于多种神经系统损伤修复的神经干细胞，均显示了突破传统医药治疗局限性的发展潜能。因SCES在生物学基础研究及临床转化医学领域的广泛应用前景，我国与欧美、日本、韩国等国家和地区均十分重视干细胞扩增体系研究的投入，随着近年国家政策的开放，国内外陆续成立了大量技术初创公司，开发并优化了一系列可实现干细胞安全应用于临床和药物筛选的新型试剂和自动化设备，如成分安全明确的整套细胞培养试剂，减少人为操作误差、降低污染风险的全封闭式细胞培养设备，以及通过SCES制备工程化外泌体推进的无细胞治疗方案，这些技术和产品已形成一定规模，SCES的市场将随着干细胞的发展持续高速增长。建立干细胞的高效、安全扩增与筛选、赋能技术及相关试剂的规模化生产工艺，完善全面、精准的质量控制标准体系，进一步研发生物活性干细胞载体材料和全封闭式实时监控细胞状态并控制细胞扩增微环境的设备，将是突破SCES现有瓶颈的关键。SCES与材料工程、成像技术、数控技术深度融合，将为众多临床疾病治疗以及药物筛选提供新策略，也将开启基于干细胞的可视化、可量化、可控化的新生物活性药时代。

（10）基于多模态生物医学大数据的肿瘤风险智能评估关键技术

基于多模态生物医学大数据的肿瘤风险智能评估是指基于宏观和微观尺度的海量多源（异构）生物医学大数据，利用高性能计算系统、生物信息技术、机器/深度学习方法及其他“IT+BT”融合技

术动态地为恶性肿瘤的预防和诊疗提供全流程、可解释、高精度和可交互的风险评估和决策系统。肿瘤风险智能评估系统要求建立可扩展的高质量标准化数据集、智能医院资源规划系统、日常健康监测/随访系统、肿瘤影像学/生物组学/病理学检测方法、可信生物计算和多尺度数据可视化/分析工具（如肿瘤细胞及其微环境去卷积算法）、自然语言检索系统和专业知识库/数据库等软硬件平台，并提供复杂实验/模型验证体系和临床应用解决方案。需要为跨尺度多模态生物医学大数据收集、存储、共享、融合、深度挖掘、模型/标志物验证及临床应用提供理论、技术和平台支撑，以加速肿瘤风险评估新工具的构建。肿瘤智能化风险评估系统对于各类恶性肿瘤的动态监测、实时预警和早期筛查有重要意义。可以为健康人群、真实世界以及临床试验研究患者提供不同层次的疾病风险报告，是肿瘤早期干预以及全病程个性化治疗的基础。目前，人工智能辅助诊断（如医学影像）和高通量多组学分子检测技术等商业化产品在国内外被大规模推广应用，为疾病的精准诊断以及小分子药物/细胞免疫疗法等新型靶向治疗方法开发提供了丰富的病例和数据资源。随着老龄化趋势日益严重和肿瘤发病率的不断升高，人们对于相关智能化健康诊断产品的需求将进一步增长，预计未来数年内相关市场规模将从目前的数百亿美元上升至数千亿美元以上。以美国癌症基因组图谱计划、癌症细胞系百科全书、英国生物样本数据库、人类蛋白质组和国际表型组计划等为代表的大科学项目为肿瘤的早期预防和精准诊疗提供了前所未有的机遇。未来，面向全癌种数据类型的共享平台建设、大规模电子病历系统的整合分析、面向多源数据和百万级别健康人群/疾病队列大数据研究的动态建模方法的提出是肿瘤风险智能评估产品取得突破的关键。另外，组学分子诊断（如单细胞/单分子检测）、基于人工智能的药物虚拟筛选和其他云计算和信息化技术仍在不断发展，相关研究进展和人工智能风险辅助系统的建

立将加速推动肿瘤易感机制的发现、分子靶向药物的敏感人群筛选及其临床试验的开展，从而进一步降低肿瘤易感人群/患者经济负担，并提高患者的长期生存和生活质量。

2.2 Top 3 工程开发前沿重点解读

2.2.1 基于类器官技术的药物筛选

类器官（organoids）是利用人体组织干细胞或患者肿瘤组织进行体外三维（3D）培养而形成的具有一定空间结构的组织类似物。类器官具有稳定的表型和遗传学特征，并能长期稳定传代培养。与传统二维培养模型相比，类器官在结构和功能上能更好地模拟来源器官或组织的生理功能，而相较于动物模型，类器官构建成功率高、操作简单、培养速度快且成本更低，更适合用于疾病病理研究和药物高通量筛选，因而在精准医疗、再生医学、药物筛选和疾病建模等领域有着广泛的应用。自2009年建立首个小鼠肠类器官以来，目前已经成功培养出大量具有部分关键生理结构和功能的类组织器官以及相应肿瘤组织类器官，包括肾、肝、肺、肠、脑、前列腺和胰腺等。指导临床用药和精准治疗是类器官技术的重要发展方向，2013年，类器官被《科学》杂志评为年度十大技术，2018年，类器官被《自然·方法》评为2017年度方法。截至2020年9月，美国食品药品监督管理局（FDA）已备案63项类器官临床试验。中国2017年起注册并获伦理委员会批准的类器官临床研究有20项，涵盖8个癌种。类器官技术在全球范围内已经显示出强大的发展潜力。

基于类器官的药物筛选拟解决的重要问题包括：构建各种类器官及疾病模型的问题；构建复杂类器官模型的问题，如模拟肿瘤微环境的类器官；开发标准化、批次稳定、低成本的类器官培养基成分和基质胶的问题；类器官培养和药物筛选操作的标准化、自动化问题；开发针对类器官的多维度检

测手段的问题；建立针对类器官的高内涵成像和分析技术的问题；对人体来源的类器官追踪、监督和管理规范问题，社会认可度和伦理审查制度问题。对基于类器官的药物筛选实际应用有关键影响的分支领域包括：

1) 建立多样化的类器官和疾病模型。目前，已有文献报道的类器官（含肿瘤类器官）包括心、脑、肺、肝、肠、胃、肾、乳腺、卵巢、膀胱、舌、胰腺、前列腺、甲状腺、胸腺、视网膜等多种器官来源，并用于药物筛选。例如，基于肠癌类器官库，Merus 公司筛选出双特异性抗体分子 MCLA-158，目前已进入 1/2 期临床试验，最新数据显示，入组的 7 名头颈部鳞状细胞癌患者均出现肿瘤缩小。另一个典型案例是在肠类器官上进行 CFTR 单基因突变构建的囊性纤维化疾病模型。福泰制药有限责任公司（Vertex）的重磅囊性纤维化药物 ORKAMBI 在荷兰获批完全基于该类器官模型实验结果。人体有 78 种器官，构建为类器官的比例不足 1/3。而在类器官基础上构建的非肿瘤疾病模型则更为有限。因此，建立涵盖人类疾病谱的多样化类器官和疾病模型是进行药物筛选和开发的前提，存在巨大发展空间。

2) 构建血管化、免疫化、系统化类器官模型。研究者已构建多种肿瘤类器官，这些肿瘤类器官可用于筛选大部分细胞毒性药物和靶向药物，但不适用于当下热门的血管生成抑制剂、免疫疗法等。其原因在于，单纯的肿瘤类器官缺乏血管、免疫细胞、基质细胞等肿瘤微环境，无法完整反映血管生成抑制剂和免疫疗法的效果。目前已有研究构建了具有血管结构的肿瘤类器官，以及将免疫细胞与肿瘤类器官共培养产生抗肿瘤免疫细胞。近年来也有研究组报道将多种类器官按照一定的空间结构组成“类装配体”（assembloids），以精确模拟人体组织或者器官。这些模型提升了肿瘤类器官微环境的复杂度，但距体内肿瘤微环境仍有差距，运用于药物筛选的尝试也较少。系统化类器官模型则需要将多种

类器官串联，模拟人体内这些器官的物质、能量、体液循环，以更完整全面地评估药物的疗效和毒性。例如，将心、肝、肾、肠类器官富集于一块芯片中制成类器官芯片，灌注培养基，模拟循环系统，可一次性测试出候选药物对多种重要脏器的毒性。血管化、免疫化、系统化类器官模型的构建进一步提高了类器官模拟真实体内情况的准确性，为药物筛选提供更全面的药效和毒性信息。

3) 优化类器官培养体系，使其适应于药物筛选。药物筛选要求大规模、稳定地制造类器官，而其中关键制约因素是成分复杂的类器官培养基和基质胶。类器官培养基通常含有多种关键的生长因子，如 EGF、FGF2、R-Spondin 1、Noggin、Wnt3a 等。目前这些生长因子均已商业化，但往往价格昂贵，批次间差异大，不同企业间质控标准不一，一定程度上限制了类器官在药物筛选中的大规模应用。而基质胶存在更多制约因素。以最常用的 Matrigel 为例，它为类器官生长提供必要的三维支撑和一些生长因子。但其来源为 EHS 小鼠肉瘤细胞分泌物，成分复杂、批次间差异大，且与某些人源类器官存在潜在的排异问题。目前已有一些研究者和公司发现了纯化学合成的基质胶替代物，并进行了少量类器官培养试验。但这些新型基质胶在功能性上尚未完全被证明可替代 Matrigel，且可及性较低。目前，大部分生长因子可实现国产替代，基质胶国产程度低，符合药物申报的 GMP 级产品则基本都需要进口。另外，3D 生物打印技术在类器官设计和构建中的发展与应用也为批量化、标准化、精准化制造复杂类器官提供了可能的解决方案。

4) 开发类器官多维度检测手段及药物筛选标准化评估方法。常规的检测手段包括细胞成像、病理检测、基因测序等，但是为了进一步适用于大规模的药物筛选，需要开发一系列检测方法以便标准化、多维度地制造和评价类器官。例如普通显微镜难以拍摄三维空间中的类器官，高内涵成像系统的应用可以获得类器官丰富的生理或病理表型信息。

然而,一些商业化高内涵拍摄系统则存在价格昂贵、拍摄速度慢、系统运行稳定性一般等缺点。此外,对于已获得的类器官高内涵照片,研究者对其中的信息挖掘不够充分,仅靠肉眼观察或简单软件分析很难获取完整信息。同时为了进行高通量的药物筛选,需要建立标准化的评价体系。可以借助图像识别、人工智能等方法,开发针对类器官活性、大小、组分、空间结构等参数评价和药物作用效果、安全性评估的标准化分析算法。

细胞模型和动物模型是疾病建模和药物研发的重要基础。大量的罕见病因缺乏模拟这些疾病的动物模型而无法进行药物开发。传统的细胞模型与生理状态差异较大,而动物模型存在培养周期长、成本高、不易自动化培养等问题,因此,药物研发面临经费高、周期长以及失败率高的窘境。类器官的出现,为更高效和精准的药物筛选与研发带来了希望。2015年后,辉瑞、强生、赛诺菲、阿斯利康等全球顶尖的药企纷纷布局类器官“赛道”,通过购买服务、合作授权以及投资等形式直接入场。2022年,FDA批准了全球首个基于“器官芯片”研究获得临床前数据的新药(NCT04658472)进入临床试验,不仅反映FDA对类器官研究可信度的认可,也为缺乏相应动物模型的疾病提供了药物研

究新渠道。中国在类器官领域的研究和应用起步稍晚,但具有丰厚的科研积累,并在政策和监管层面得到了高度重视。2009年至2019年间,在类器官研究领域发表的论文中,来自中国团队的研究成果仅占8%;2020年,中国团队发表的该领域论文占14%,仅次于美国;2021年1月,科技部下发关于对“十四五”国家重点研发计划“数学和应用研究”等6个重点专项2021年度项目申报指南征求意见的通知。其中,“基于干细胞的人类重大难治性疾病模型”被列为“十四五”首批重点专项;2022年12月,国家药品监督管理局发布《基因治疗产品非临床研究及评价技术指导原则(试行)》,首次将类器官列入基因治疗及细胞治疗的验证指南;2022年7月,中国首个类器官指导肿瘤精准药物治疗的专家共识面世。当前类器官行业高速发展,应用前景广阔,应加速推动我国类器官技术的产品转化和临床应用。

截至2021年,“基于类器官技术的药物筛选”工程开发前沿的核心专利198篇,产出数量较多的国家是中国、美国和韩国(表2.2.1),其中,中国作者申请的专利占比达到了30.81%,在专利数量方面位居首位,是该工程开发前沿的重点研究国家之一。各主要产出国家之间尚无合作关系。核心

表 2.2.1 “基于类器官技术的药物筛选”工程开发前沿中核心专利的主要产出国家

序号	国家	公开量	公开量比例 /%	被引数	被引数比例 /%	平均被引数
1	中国	57	30.81	74	15.64	1.30
2	美国	48	25.95	158	33.40	3.29
3	韩国	32	17.30	8	1.69	0.25
4	日本	15	8.11	43	9.09	2.87
5	荷兰	6	3.24	77	16.28	12.83
6	瑞士	5	2.70	54	11.42	10.80
7	英国	5	2.70	40	8.46	8.00
8	澳大利亚	5	2.70	3	0.63	0.60
9	德国	3	1.62	5	1.06	1.67
10	瑞典	2	1.08	3	0.63	1.50

专利产出数量排名前列的机构是延世大学、荷兰皇家科学院、洛桑联邦理工学院和庆应义塾大学（表 2.2.2）；其中，日本庆应义塾大学和大阪大学之间均存在合作关系（图 2.2.1）。

迄今为止，类器官技术已被广泛应用于多个领域，包括疾病建模、药物开发和药物筛选等。在 3D 培养条件下，已成功培养出多种类器官（如肺、胃、肠、肝、肾等类器官），指导临床用药和精准治疗是类器官技术的重要发展方向。工程化类器官技术，是一种结合生物工程技术，通过模拟在体内执行不

同功能的组织原件来标准化和自动化生产、控制和
分析人体器官的发育、体内平衡和疾病建模，从而
再现发育器官的复杂和动态微环境。随着生物工程
先进模型系统的建立，工程化类器官技术为生命医
学研究和临床应用注入了新功能，其在药物研究
中，用于毒性检测、药效评价和新药筛选和精准治
疗。工程化类器官技术的研发在不断催生新领域的
发展，随着类器官与其他高尖端的工程化技术如器
官芯片、微移动阵列、scRNA-seq、CRISPR-Cas9、
高通量筛选、3D 打印以及智能生物材料的结合，

表 2.2.2 “基于类器官技术的药物筛选”工程开发前沿中核心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	延世大学	7	3.78	2	0.42	0.29
2	荷兰皇家科学院	6	3.24	77	16.28	12.83
3	洛桑联邦理工学院	5	2.70	54	11.42	10.80
4	庆应义塾大学	5	2.70	39	8.25	7.80
5	哈佛大学	3	1.62	51	10.78	17.00
6	大阪大学	3	1.62	15	3.17	5.00
7	辛辛那提儿童医院医学中心	3	1.62	12	2.54	4.00
8	上海美峰生物技术有限公司	3	1.62	8	1.69	2.67
9	罗格斯大学	3	1.62	6	1.27	2.00
10	北京科途医学科技有限公司	3	1.62	4	0.85	1.33

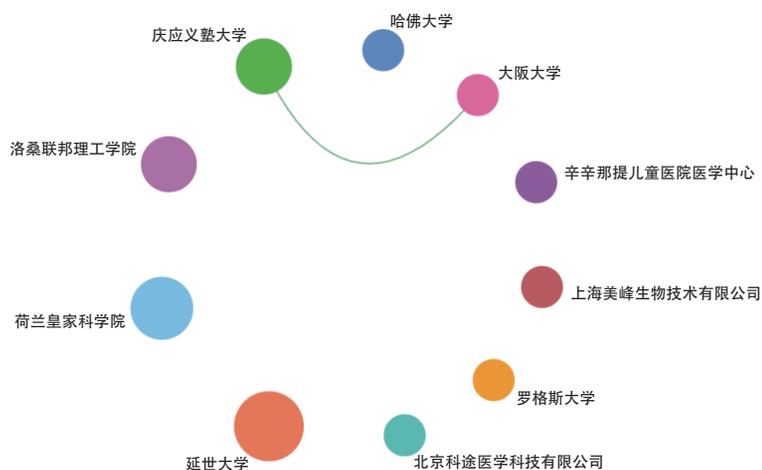


图 2.2.1 “基于类器官技术的药物筛选”工程开发前沿主要机构间的合作网络

类器官在药物筛选的研究开发中，稳定性、精准性、重现性和可扩展性的发展将更加成熟。前沿发展方向包括建立多样化的类器官和疾病模型，构建血管化、免疫化、系统化类器官模型，优化类器官培养体系和开发类器官多维度检测手段，都将为进一步深化类器官在药物筛选领域的应用发展（图 2.2.2）。

2.2.2 体内基因编辑技术

自发现 DNA 双螺旋结构后近 70 年来，用于确定、分析和改变细胞与生物体中基因组序列及基因表达模式的技术已经发展起来。这些分子工具是分子生物学的基础，通过增加对正常和疾病性状遗传学的理解，推动了生物医药行业的蓬勃发展。随着基因组测序成本的降低，人类基因组序列的比较分析的增加以及高通量基因组筛选的应用增加，诊断遗传疾病的能力已经得到了迅速发展。前期研究表明基因编辑工具可用于失活或修复患者的致病基因，为遗传疾病等重大疾病的患者提供挽救生命的新型疗法。

基因编辑技术的常用工具包括锌指核糖核酸酶（zinc finger endonuclease, ZFN）、转录激活因子样效应物核酸酶（transcription activator like effector nuclease, TALEN）和 CRISPR-Cas（clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated）系统。其中，CRISPR-Cas9 最早在细菌

和古细菌中被发现，是细菌长期演化过程中形成的一种适应性免疫防御机制，用来对抗入侵的病毒及外源 DNA。科学家利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术对靶基因进行特定 DNA 修饰，在血液病、肿瘤和其他遗传性疾病等涉及基因治疗的应用领域取得了重大进展。通过 Cas9 酶发现、剪切并取代 DNA 的特定序列，CRISPR-Cas9 基因编辑可以对患者的染色体进行永久、精确的改变，并修复潜在的基因突变，治愈具有遗传起源的疾病，因此也被誉为生物学领域的“规则改变者”。CRISPR-Cas 技术的广泛发展和优化已经开发出强大的用于哺乳动物细胞的基因编辑工具，包括可编程核酸酶、碱基编辑器和先导编辑器。这些基因编辑器已广泛用于治疗多种动物模型中具有遗传成分的多种疾病。目前，以 CRISPR 基因编辑技术作为基因治疗方式的产品研发涵盖了血液疾病、实体肿瘤、罕见病和再生医学等领域。治疗性基因编辑的前景极大地推动了将基因编辑疗法引入临床应用。

诺贝尔化学奖得主 Jennifer Doudna 在 2020 的 *Nature* 综述中指出，“Delivery remains perhaps the biggest bottleneck to somatic-cell genome editing.”（递送可能仍然是体细胞基因编辑治疗的最大瓶颈）。根据基因编辑过程发生在体内或体外，CRISPR 可分为体外基因编辑和体内基因编辑两种方式。目前大多数基因编辑临床试验都限于体外基



图 2.2.2 “基于类器官技术的药物筛选”工程开发前沿的发展线路

因编辑，其工艺相当复杂，包括从患者体内分离细胞、体外编辑和重新回输患者。这类研究在血液性遗传疾病中已取得了重要进展，并尝试应用于肿瘤治疗。但大多数疾病不适合离体操作。体内基因编辑则是利用载体将 CRISPR 直接递送至人体病变器官和组织，在人体内直接改造突变基因。体内基因编辑工艺简单，面向的适应证范围广，成本仅为体外基因编辑治疗的 1/10 左右，为开发患者可支付的众多遗传疾病药物提供了最大的希望。但想要使体内基因编辑治疗成为现实，关键在于如何能安全有效地将基因编辑器输送到体内的相关器官和组织。

为了克服体内基因编辑的脱靶风险和免疫反应风险，理想的体内递送基因编辑递送应该具有瞬时性和细胞靶向性的特点。目前用于实现治疗性体内基因编辑的递送技术主要有腺相关病毒（AAV）递送、脂质纳米颗粒（LNP）递送和病毒样颗粒（VLP）递送等。这些递送技术在小鼠、非人灵长类动物（NHP）和其他动物身上进行了验证，并且进入了临床验证的阶段。

1) 病毒递送系统：病毒在进化过程中自然而然地克服了体内递送的障碍，可以将核酸载体自然地递送到多种细胞。由于这些有利的特性，病毒是递送基因编辑器的重要载体。许多病毒载体已被开发用于体内基因治疗应用。大多数体内基因编辑应用都利用了 AAV，少数临床前研究使用了慢病毒或腺病毒。迄今为止，病毒载体提供了一些在许多器官中观察到的最高的基因编辑效率，因为它们具有在体内有效地转导不同类型的细胞并传递其核酸的固有能力和能力。然而，AAV-CRISPR 疗法的进展也面临着在 AAV 基因疗法发展中普遍存在的一系列障碍，未来对病毒载体的改进需要克服挑战包括载体的免疫原性、基因编辑器的长期表达、非目标基因编辑、基因组整合风险、制造成本和剂量依赖的毒性。提高感染效率和组织特异性的载体工程方法可以减少所需剂量并降低病毒载体的制造成本。在完成靶向编辑后持久关闭基因编辑器表达的方法也将

大大改善病毒载体递送的安全性。

2) 脂质纳米颗粒（LNP）递送系统：其作为在体内传递基因编辑器的非病毒载体越来越受到欢迎。几十年来，脂质纳米颗粒一直被用来传递核酸载体，包括 siRNA 和治疗性 mRNA。为了将其封装的携带物送入目标细胞，它们首先通过内吞作用进入细胞，在体内酸化后通过破坏内体膜逃离内体，随后进入目标细胞的细胞膜。经过广泛的开发和优化，LNP 已被 FDA 批准用于人体，包括通过静脉注射给肝细胞提供治疗性 siRNA 和通过肌肉注射给 mRNA 疫苗。LNP 已经被用于临床试验，将 Cas9 mRNA 递送到肝脏，用于治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变性（ATTR）。然而，通过 LNP 递送的核酸多数通过内体途径降解，仍然面临着内体逃逸。此外，LNP 的进一步发展需要克服肝外组织递送的挑战。

3) 病毒样颗粒（VLP）递送系统：其已成为传递基因编辑器的潜在工具。VLP 是病毒蛋白的非传染性集合体，无需病毒自身的基因即可实现 mRNA、蛋白质或核糖核酸蛋白（RNP）的高效递送。由于 VLP 来自现有的病毒骨架，它们充分利用了病毒的天然特性，包括运载的能力、逃避内体的能力，从而实现了高效的细胞内递送。VLP 可以通过颗粒表面的重编程实现针对不同类型的细胞特异性递送。与病毒载体不同的是，VLP 以 mRNA 或蛋白质而非 DNA 的形式完成递送。因此，基因编辑器在体内是瞬时存在的，大大降低了脱靶基因编辑和病毒基因组整合的风险。由于 50% 以上的人群已经预存抗 Cas9 的免疫反应，VLP 瞬时递送的特点可以有效降低基因编辑过的细胞被人体免疫系统清除的风险。由于 VLP 综合了病毒和非病毒载体的关键优势，因此成为了递送基因编辑器新兴载体技术。

2021 年 6 月，国际顶尖医学期刊《新英格兰医学杂志》报道了世界首例体内 CRISPR 基因编辑安全性和有效性的临床数据。这项研究的适应证为

转甲状腺素蛋白淀粉样变性，这是一种罕见的常染色体显性遗传疾病。该疾病的特征是错误折叠的转甲状腺素蛋白（TTR）在神经和心脏中进行性积累。NTLA-2001 是体内基因编辑治疗剂，旨在通过静脉输注脂质体包裹的 CRISPR-Cas9 复合体，降低血清中 TTR 浓度来治疗 ATTR 淀粉样变性。该研究为人类疾病治疗开辟了新的途径，被誉为“开启了医学新时代”。此外，Editas Medicine 开展了基于 AAV 递送 CRISPR（EDIT-101）的 Leber 先天性黑蒙 10 型的临床研究。中国的上海本导基因技术有限公司开展了基于 VLP 递送的 CRISPR 抗病毒治疗单纯疱疹病毒性角膜炎（herpes simplex keratitis, HSK）的临床研究。

新的体内编辑技术也在不断涌现。2022 年 6 月，Precision BioSciences 公司宣布，已与诺华制药就体内基因编辑研发达成全球范围内独家合作和许可协议。Precision BioSciences 将开发一种定制的 ARCUS 核酸酶。ARCUS 是基于一种自然产生的基因组编辑酶 I-CreI，它由莱茵衣藻中进化而来，可以在细胞 DNA 中进行高度特定的切割。Precision BioSciences 的科学家通过对 I-CreI 进行重新设计形成了 ARCUS 核酸酶，从而能够编辑新的 DNA 序列，用于插入、移除或修复活细胞和有机体的 DNA。该方法有望治疗某些血红蛋白疾病，如镰状细胞病和 β -地中海贫血。

基因编辑的临床应用有着安全性和有效性的双重标准。一方面，病毒载体由于长时间的表达基因编辑酶会带来安全性上的不确定性；另一方面，纳米材料则面临效率上的挑战。理想的基因编辑递送工具需要兼具瞬时和高效的特点，以确保治疗的安全性和有效性。因此在 CRISPR 基因编辑技术的评估上还需谨慎。还要值得关注的问题是，CRISPR 基因编辑这把“上帝之刀”还必须解决伦理、道德方面的冲突。

在人类体内进行治疗性基因编辑的时代已经到来。CRISPR-Cas 技术的广泛开发和优化已经产生

了强大的基因编辑工具，包括核酸酶编辑、碱基编辑和引导编辑。将这些基因编辑工具与有效的体内递送方案（病毒载体、LNP 和 VLP）相结合治疗疾病，已经从动物模型的概念验证应用到人类的临床治疗中。随着更多体内基因编辑疗法的开发，以及未来基因递送技术的进步，将为临床治疗不同器官的遗传性疾病提供可靠的途径和坚实的基础。

“体内基因编辑技术”工程开发前沿中，核心专利产出数量较多的国家是美国、中国和瑞士（表 2.2.3）；从主要国家间的合作网络（图 2.2.3）来看，美国和瑞士、中国、英国、德国、荷兰、日本存在合作。该领域核心专利产出数量较多的机构有哈佛大学、哈佛-麻省理工博德研究所和加利福尼亚大学（表 2.2.4）；哈佛大学-麻省理工学院博德研究所和麻省理工学院、哈佛大学、布列根和妇女医院之间，CRISPR Therapeutics 公司和美国福泰制药有限公司之间存在合作关系（图 2.2.4）。

综合以上统计分析结果，对于“体内基因编辑技术”工程开发前沿，我国目前处于与国外同类研究并跑的态势。由于 CRISPR 基因编辑技术在疾病治疗、疾病检测、遗传育种等领域有着巨大优势和前景，CRISPR 基因编辑技术商业化应用具有广阔的前景。中国学者自主开发的原创型基因治疗载体体现了中国在基因治疗领域的科技进步。

体内基因编辑在适应症的选择上更具多样性和灵活性，几乎可以覆盖所有病种。体内基因编辑对载体技术和工艺水平等关键环节有更高的要求。特别是载体技术，需要同时满足安全性与有效性。体内基因编辑疗法的安全性提升一是从酶入手，开发更加精准的基因编辑酶工具；二是从递送技术入手，实现高效的基因编辑酶递送系统。目前来看，VLP 与 LNP 可以实现 mRNA 的体内递送，并且经过了临床验证，是较为理想的体内基因编辑治疗递送载体。未来，需要进一步解决载体的组织靶向性问题。今后的前沿方向将主要集中在核酸酶介导的基因编辑技术的优化、新型碱基编

表 2.2.3 “体内基因编辑技术”工程开发前沿中核心专利的主要产出国家

序号	国家	公开量	公开量比例 /%	被引数	被引数比例 /%	平均被引数
1	美国	493	67.91	4 594	81.05	9.32
2	中国	103	14.19	209	3.69	2.03
3	瑞士	51	7.02	538	9.49	10.55
4	韩国	16	2.20	32	0.56	2.00
5	英国	15	2.07	55	0.97	3.67
6	法国	14	1.93	106	1.87	7.57
7	德国	12	1.65	28	0.49	2.33
8	荷兰	7	0.96	118	2.08	16.86
9	加拿大	7	0.96	22	0.39	3.14
10	日本	5	0.69	88	1.55	17.60

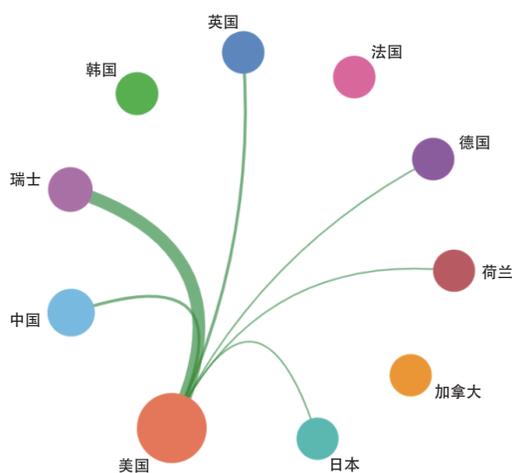


图 2.2.3 “体内基因编辑技术”工程开发前沿主要国家间的合作网络

表 2.2.4 “体内基因编辑技术”工程开发前沿中核心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	哈佛大学	61	8.40	1 229	21.68	20.15
2	哈佛大学-麻省理工学院博德研究所	54	7.44	644	11.36	11.93
3	加利福尼亚大学	48	6.61	469	8.27	9.77
4	CRISPR Therapeutics 公司	37	5.10	301	5.31	8.14
5	麻省理工学院	31	4.27	614	10.83	19.81
6	丹娜法伯癌症研究院	19	2.62	85	1.50	4.47
7	布列根和妇女医院	18	2.48	98	1.73	5.44
8	Beam Therapeutics 公司	17	2.34	70	1.24	4.12
9	斯坦福大学	14	1.93	77	1.36	5.50
10	美国福泰制药有限公司	11	1.52	112	1.98	10.18

辑治疗的开发、实现组织特异的基因编辑酶递送以及瞬时性的递送等方面。目前，体内编辑技术研发主要围绕在罕见病、眼部疾病，在神经系统疾病上的开发还处于非常早期的阶段。长远来看，体内基因编辑使得 HBV、HPV、HIV、HSV 等病毒感染的治愈成为可能。此外，体内基因编辑治疗代谢类疾病、神经系统疾病取得临床突破的可能性非常大，像亨廷顿舞蹈症这样长期以来没有实质性突破的疾病有可能通过体内基因编辑被治愈（图 2.2.5）。

2.2.3 单碱基编辑器的开发与应用

单碱基编辑器（base editor, BE）是一种由 CRISPR-Cas 系统与碱基脱氨酶联合开发的新型基因编辑工具。在 CRISPR-Cas 系统的引导下，融合的碱基脱氨酶负责催化目标位点的特定碱基发生脱氨基反应，进而触发 DNA 修复或复制途径来实现精准碱基替换。2016 年，胞嘧啶碱基编辑器（CBE）作为 CRISPR-Cas 系统衍生工具首次问世，由于其不需要双链断裂（DSB）和修复模板即可实现高效、精确的 C-G 到 T-A 碱基对替换的优势，迅速将基

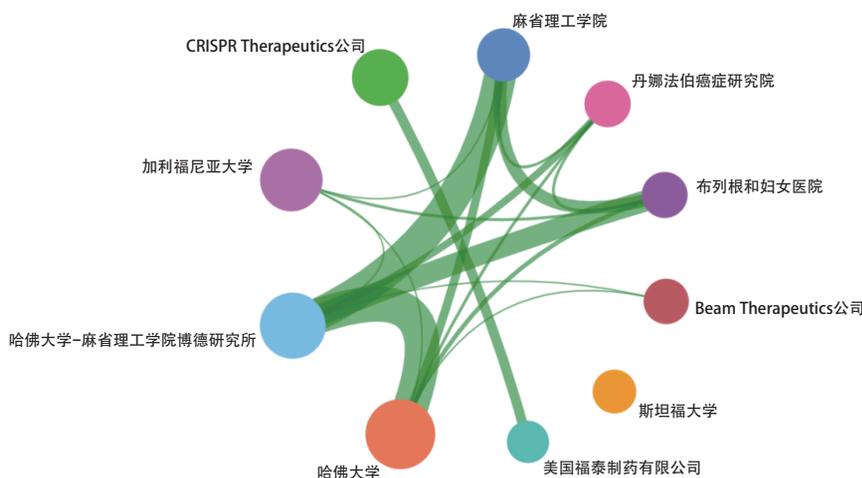


图 2.2.4 “体内基因编辑技术”工程开发前沿主要机构间的合作网络



图 2.2.5 “体内基因编辑技术”工程开发前沿的发展线路

因编辑技术带入了单碱基编辑时代，具有里程碑式意义。次年，能够实现 A-T 到 G-C 碱基对高效替换的腺嘌呤碱基编辑器（ABE）的成功开发，进一步推动了单碱基编辑工具的蓬勃发展。近年来，围绕 BE 进行的开发与优化研究使得 BE 的种类愈加丰富，功能日渐完善，应用场景也随之拓展。从功能上划分，除了上述 CBE 和 ABE，研究人员还开发出可以实现 C-G 到 G-C 或 C-G 到 A-T 转换的糖苷酶碱基编辑器（CGBE），以及可以实现多种碱基同时转换的双碱基编辑器（如 STEME、ACBE 和 AGBE 等）。以编辑对象进行划分，除了常见的细胞核 DNA 碱基编辑器，也有 RNA 碱基编辑器（如 REPAIR 和 RESCUE 等）和线粒体 DNA 碱基编辑器（如 DdCBE 和 TALED 等）。目前已经报道的 BE 理论上可以纠正约 2/3 的致病性单核苷酸变异，但是它们无法实现所有的单碱基转换。为了突破这一限制，刘如谦课题组开发了先导编辑器（PE），它可以在不产生 DSB 的情况下，实现所有类型的单碱基自由转换，进一步扩大碱基编辑技术的适用范围，但已有数据显示，PE 的编辑效率较低，尚无法成为碱基编辑领域的核心工具。

DNA 碱基编辑器能够实现基因组的永久、不可逆的改变，而 RNA 碱基编辑器仅修饰 RNA，不改变基因组序列，因此需要持续作用。二者各有优劣，在应用中应根据实际需求进行选择。

作为一种新型基因编辑工具，BE 与传统人工核酸酶工具相比，具有高效、精准、安全和非细胞周期依赖等优势，但在应用中仍存在亟须解决的关键技术问题，主要包括：碱基随机修复降低产物纯度，基因组环境影响编辑效率，PAM 兼容性不足阻碍 BE 的可作用范围，编辑活性窗口过大引起旁观者效应，引导 RNA（gRNA）非特异性结合引起的 Cas 依赖的可预测脱靶编辑，脱氨酶编辑特性引起的基因组和转录组水平的随机脱靶编辑，大尺寸载体系统在体内递送困难，以及控制组织或器官特异性靶向难度

大等。这些问题的存在，阻碍了 BE 深入应用的步伐，促使研究者不断开发和完善具有更好特性的单碱基编辑工具。当前不断扩容的 BE 工具箱已经在碱基编辑活性窗口、效率、精确性、特异性和 PAM 兼容性和载体递送新策略等方面取得了不俗的进展。特别是在基因治疗等对基因编辑工具安全性和有效性有着更严格要求的领域，这些进展对逐步扫清技术障碍，推动 BE 从实验室研究向临床转化至关重要。

BE 的出现，满足了生命科学领域对精准基因编辑的需求，使基因功能研究进入了单核苷酸水平，已被成功应用到各种动物、植物及微生物中，尤其在生物医药领域展示了广阔应用前景。

目前，单碱基编辑技术在生物医药领域应用的研究热点主要包括：

1) 疾病动物模型制备：在已知的人类致病性遗传变异中，单核苷酸变异导致基因功能异常占比约为 58%，其中超过 60% 是 C-G 到 T-A 或 A-T 到 G-C 突变。利用 BE 在动物模型中引入致病性点突变，可以制备基因型和表型都精确模拟患者临床表型的疾病动物模型。目前已经通过胚胎显微注射和体细胞核移植等手段制备了斑马鱼、小鼠、家兔、犬、猪、猴和人类细胞等遗传性疾病模型，有助于疾病发生发展机制的研究和新型治疗方案的开发。

2) 基因治疗：人体的绝大部分细胞为非分裂细胞，依靠传统的同源定向修复方式无法对其进行有效编辑，而 BE 通过错配修复通路实现错配修复，这一过程不依赖细胞周期，因此可以实现非分裂细胞的高效碱基突变。这一特性使 BE 被视为精准基因编辑的重要技术手段。通过向离体细胞或者直接向患者体内递送相应的碱基编辑元件，可以直接纠正致病突变来恢复正常功能，以达到治疗目的。

3) 蛋白质定向进化和基因组多样性：利用 BE 对蛋白质特定功能域编码序列进行定点诱变，结合相应的筛选手段，可以鉴定出与蛋白质功能相关的关键氨基酸位点，尤其是与药物抗性相关的突变；

同样的方式也能用于人类疾病相关基因的突变文库构建,并从中发掘出决定目标基因功能的关键位点。

4) 遗传谱系示踪:遗传谱系示踪是利用细胞标记技术追踪细胞在发育、疾病和再生过程中的细胞起源与命运转变的重要手段。基于 DNA 条形码结合单细胞测序技术,可以同时捕获单细胞转录组信息和细胞间的谱系关联信息,实现单细胞分辨率的谱系示踪。利用 BE 进行碱基突变,可以获得丰富的 DNA 条形码信息,而且相比于普通 CRISPR 条形码策略,可以减少 Indel 产生对条形码的消耗,从而积累更多的突变信息,有助于还原复杂多细胞生物的组织器官发育过程。

由于有以上用途,作为新基因编辑工具, BE 为遗传性疾病、癌症和病毒感染等多种疾病治疗带来了新的曙光。美国国立卫生研究院(NIH)在 2018 年发起“人类体细胞基因组编辑计划”(SCGE),旨在加速开发更安全、更有效的人类细胞基因组编辑方法,这无疑对包括 BE 在内的基因编辑工具的临床转化起到巨大的推动作用。

在正式进入临床试验前, BE 已经被用于动物模型的基因治疗研究,包括离体细胞编辑后移植和直接在体递送 BE 进行治疗两种策略。例如,利用 ABE 离体编辑小鼠肝脏前体细胞后移植以治疗 I 型遗传性酪氨酸血症,离体编辑小鼠造血干细胞后回输以治疗镰状细胞病;通过体内递送 ABE 载体以治疗 Hutchinson-Gilford 早衰综合征小鼠、遗传性视网膜疾病小鼠,体内递送 ABE 或 CBE 以治疗杜氏肌营养不良小鼠,利用 CBE 在体治疗肌萎缩侧索硬化症小鼠,利用 ABE 在体编辑猴 PCSK9 以降低胆固醇水平,利用 RNA 碱基编辑器在体治疗遗传性耳聋小鼠等。

这些动物实验的进展,为 BE 进入临床试验奠定了坚实的前期基础。2022 年 7 月,美国 Verve Therapeutics 公司宣布,其开发的碱基编辑候选疗法 VERVE-101 在新西兰完成首例患者给药。该疗法可用于治疗杂合子型家族性高胆固醇血症,是全

球开展的首个体内碱基编辑临床试验。这一疗法被视为“新的里程碑”,是碱基编辑疗法从实验室研究迈向临床转化的关键一步。后续利用 BE 进行镰状细胞病和 β -地中海贫血治疗,以及 CAR-T 细胞编辑的临床试验也即将开展。可见, BE 在生物医药领域具有广阔应用前景,利用 BE 进行精确、高效的 DNA 或 RNA 水平编辑,将是未来精准基因治疗的发展趋势。

基因治疗有着巨大的市场潜力,已成为资本投资的热门“赛道”。到 2025 年,全球基因治疗市场规模预计将达到 305.4 亿美元,中国的市场规模将达到 25.9 亿美元。目前,“单碱基编辑器的开发与应用”工程开发前沿的核心专利达 240 余项,产出数量较多的国家是美国、中国和韩国,其中中国作者申请的专利占比达 36.18%,可见中国在该前沿领域成果显著(表 2.2.5);从主要国家间的合作网络(图 2.2.6)来看,美国和瑞士、中国、英国存在合作。核心专利产出数量较多的机构有哈佛大学、哈佛大学-麻省理工学院博德研究所和 Beam Therapeutics 公司(表 2.2.6);哈佛大学-麻省理工学院博德研究所和哈佛大学、麻省理工学院、布列根和妇女医院、美国麻省总医院以及 Beam Therapeutics 公司之间存在合作关系(图 2.2.7)。当前中国在 BE 的开发和应用方面紧跟世界前沿,成果丰硕,但缺乏底层技术原始创新,专利的平均被引数和被引数比例与美国相关机构存在明显差距,要如何实现从“跟跑”和“并跑”向“领跑”的角色转换,是我们面临的巨大挑战。

在过去的十年里,基因编辑的迅速发展,为治疗曾经被认为是不治之症的遗传疾病带来了许多新的治疗可能性。BE 作为基因组编辑领域的最新进展之一,从 2016 年一经问世便备受关注。至今,科学家们围绕其编辑效率、精确性、特异性、靶向范围和递送效率不断进行优化,数百种不同性质的碱基编辑器相继得到报道。DNA 和 RNA 碱基编

表 2.2.5 “单碱基编辑器的开发与应用”工程开发前沿中核心专利的主要产出国家

序号	国家	公开量	公开量比例 /%	被引数	被引数比例 /%	平均被引数
1	美国	138	56.10	650	76.47	4.71
2	中国	89	36.18	142	16.71	1.60
3	韩国	5	2.03	21	2.47	4.20
4	瑞士	4	1.63	21	2.47	5.25
5	英国	3	1.22	15	1.76	5.00
6	法国	3	1.22	3	0.35	1.00
7	德国	2	0.81	0	0.00	0.00
8	意大利	1	0.41	4	0.47	4.00
9	立陶宛	1	0.41	4	0.47	4.00
10	加拿大	1	0.41	1	0.12	1.00

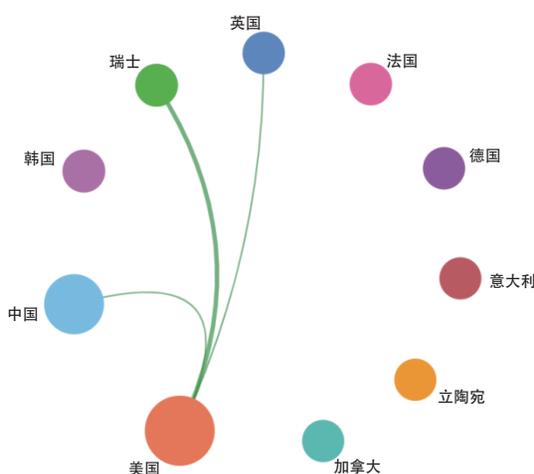


图 2.2.6 “单碱基编辑器的开发与应用”工程开发前沿主要国家间的合作网络

表 2.2.6 “单碱基编辑器的开发与应用”工程开发前沿中核心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	哈佛大学	26	10.57	373	43.88	14.35
2	哈佛大学-麻省理工学院博德研究所	26	10.57	122	14.35	4.69
3	Beam Therapeutics 公司	24	9.76	77	9.06	3.21
4	上海科技大学	20	8.13	91	10.71	4.55
5	美国麻省总医院	18	7.32	70	8.24	3.89
6	麻省理工学院	14	5.69	60	7.06	4.29
7	Arbor 生物技术公司	8	3.25	36	4.24	4.50
8	中山大学	8	3.25	24	2.82	3.00
9	布列根和妇女医院	7	2.85	8	0.94	1.14
10	加利福尼亚大学	5	2.03	25	2.94	5.00

编辑器的最新进展揭示了这些技术令人兴奋的治疗机会。改进和扩展碱基编辑器技术以及建立各种适合

人体体内传递的碱基编辑系统代表了精准医疗领域的下一步发展方向（图 2.2.8）。

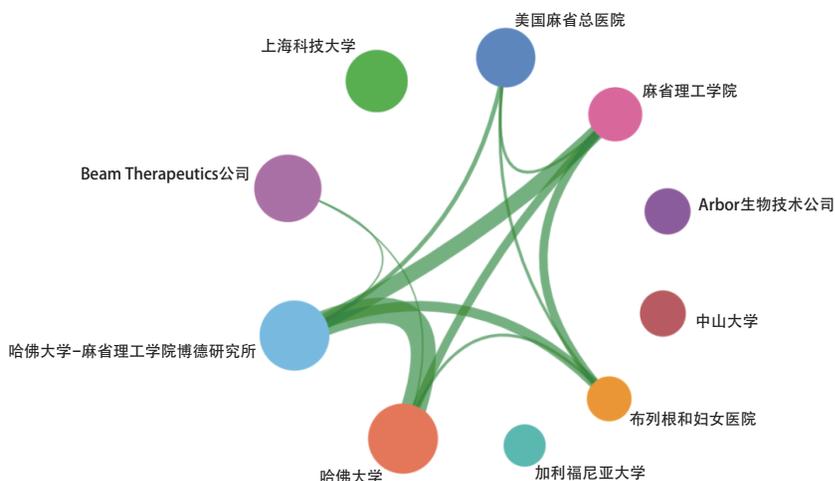


图 2.2.7 “单碱基编辑器的开发与应用”工程开发前沿主要机构间的合作网络



图 2.2.8 “单碱基编辑器的开发与应用”工程开发前沿的发展路线

领域课题组成员

领域课题组组长：陈赛娟

院士专家组：

张伯礼 王辰 陈香美 张志愿 王琦
宁光 高天明 徐兵河 赵敏民 蒋建东

王锐 姜保国 田金洲 陈可冀 程涛
尹芝南 郑利民 潘星华 黎诚耀 陈晓光
徐湘民 黄晓军 于君 马长生 王松灵
施松涛 林野 闫福华 余擎 赵信义
张强 李琦涵 郝海平 刘昌胜 聂广军
席建忠 郑玉峰 陈良怡 刘斌 寇玉辉

果德安 李 梢 倪 健 宋晓亭 孙晓波
张 彤 乔延江 屠鹏飞 刘建平 刘保延
童培建

工作组:

张文韬 赵西路 奚晓东 严晓昱 陈银银
尹 为 张宇亮 陆文清

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 袁银池 范月蕾 张 洋 王朝晖
褚敬申

报告执笔组:

朱 波 庄光磊 刘光慧 宋默识 李静宜
蒋建东 李丕龙 李国强 陈枢青 席建忠
田 捷 谢 琦 蔡宇伽 赖良学 李红兵
饶 燊 刘 峰 屠鹏飞 陶 虎 吕宝粮
杨 军 李剑峰