



# 第九章

---

## 医药卫生前沿

---

## 9.1 工程研究前沿

### 9.1.1 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 9.1，涉及基础医学、临床医学、生物医学工程、公共卫生与预防医学等学科方向，包括“基于多组学大数据的临床队列研究”“AI 预测蛋白质动态构象”“肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑”“跨物种器官移植的基因编辑优化”“神经退行性疾病的干细胞治疗”“通用型调节性 T 细胞在疾病治疗中的应用”“认知-代谢共病机制研究”“环境暴露与深度表型”“生物 3D 打印在类器官中的应用”和“虚拟细胞大模型构建”。各前沿所涉及的核心论文自 2019 年至 2024 年的发表情况见表 9.2。

#### (1) 基于多组学大数据的临床队列研究

多组学大数据与规范化临床队列融合已成为精准医学研究的重要支柱。系统整合多组学与临床表型数据，深度解析复杂疾病演进过程及其分子基础，为疾病防控、早期诊断和治疗干预提供关键线索。目前，国际上已建立多个大规模的多组学数据队列研究项目，如英国生物样本库(UKB)、美国精准医疗计划(All of Us)、中国慢性病前瞻性研究数据库(CKB)，以及多种疾病的专病队列项目，推动医学研究进入大样本、大数据和大发现时代。基于这些队列开展的主要研究方向包括：监测多种疾病的发病趋势，提供重大疾病风险评估和预测，寻找早期生物标志物与可干预因素，明确疾病与遗传和环境因素的复杂关系，实现疾病的早期预防与控制，解析复杂疾病的分子异质性与发病机制，以及研发个体化治疗及疗效监测策略等。基于多组学大数据的临床队列研究是当前国际上具有影响力的前沿领域，世界多国均有较大的研究投入并开展了密切的合作。我

表 9.1 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	基于多组学大数据的临床队列研究	2 345	218 585	93.21	2020.6
2	AI 预测蛋白质动态构象	212	2 738	12.92	2022.4
3	肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑	505	16 351	32.38	2022.3
4	跨物种器官移植的基因编辑优化	176	13 000	73.86	2020.5
5	神经退行性疾病的干细胞治疗	276	5 547	20.10	2021.5
6	通用型调节性 T 细胞在疾病治疗中的应用	227	25 370	111.76	2020.2
7	认知-代谢共病机制研究	1 753	137 965	78.70	2020.4
8	环境暴露与深度表型	130	14 464	111.26	2020.1
9	生物 3D 打印在类器官中的应用	574	62 124	108.23	2020.5
10	虚拟细胞大模型构建	340	3 344	9.84	2021.4

表 9.2 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	2019	2020	2021	2022	2023	2024
1	基于多组学大数据的临床队列研究	640	618	501	358	194	34
2	AI 预测蛋白质动态构象	14	13	22	43	56	64
3	肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑	42	46	83	85	106	143
4	跨物种器官移植的基因编辑优化	56	39	45	19	13	4
5	神经退行性疾病的干细胞治疗	42	46	47	49	46	46
6	通用型调节性 T 细胞在疾病治疗中的应用	91	50	51	25	10	0
7	认知 - 代谢共病机制研究	569	456	344	250	106	28
8	环境暴露与深度表型	53	33	30	10	4	0
9	生物 3D 打印在类器官中的应用	151	169	136	72	38	8
10	虚拟细胞大模型构建	69	49	63	55	48	56

国是该前沿的主要研究国家之一，目前仍处于紧跟国际前沿的并跑阶段。未来将加强多组学大数据采集与整合分析标准化流程建设，采用单细胞与时空组学等新兴组学技术解析疾病全貌特征和复杂调控网络，并利用人工智能（AI）技术进一步赋能疾病分型、靶点发现和药物研发等精准医学研究。

### （2）AI 预测蛋白质动态构象

蛋白质动态构象变化是其发挥生物功能的核心基础，超过 80% 的疾病相关蛋白通过构象变化实现功能调控，如酶活性的切换、抗体 - 抗原的动态适配等，而静态结构无法解释变构效应、配体结合动力学等关键过程。这种动态特性与疾病发生机制、药物结合效率密切相关，精准解析动态构象、发展高效预测技术，对深入理解生命活动、优化药物设计及推动精准医疗发展至关重要。AI 技术正推动药物研发革新：通过预测蛋白质动态构象，揭示隐匿的药物结合位点和耐药突变机制，为设计靶向动态构象的药物提供新策略。同时，AI 弥补了实验数据（如冷冻电镜的静态结构）和分子动力学模拟的局限，通过整合有限数据，高效生成动态构象库，填补室温动态信息的空白。目前该前沿的主要研究方向包括：构建多模态融合的动态预测架构；开发针对复合蛋白质体系的构象解析技术；建立蛋白质突变与构象变化的关联预测模型。该领域作为结构生物学与 AI 交叉的前沿方向，欧美科研机构与科技巨头均加大投入，开展深度技术探索。我国在复合蛋白质体系预测等细分领域已实现突破，但整体仍需追赶国际顶尖水平。未来需利用我国丰富的临床样本资源与完整的产业生态优势，建立动态构象研究平台及数据资源库；强化 4D 建模、跨模态融合等核心技术的自主研发；推动预测技术与新药研发、合成生物学的产业化结合；加强国际数据共享与技术合作，加速 AI 驱动的蛋白质动态构象研究从基础突破迈向临床应用。

### （3）肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑

肿瘤的发生、进展与复发并非基因事件的线性累积，而是肿瘤细胞与宿主免疫在时空尺度持续博弈与共演化的结果。“免疫逃逸机制的动态重塑”指肿瘤细胞在自然演化与治疗压力下，通过抗原谱变迁与递呈受损、抑制性信号重编程、免疫抑制细胞生态扩张以及代谢与表观遗传等多层级机制，逃避免疫监视的状态，从而获得生存与扩增优势。进入免疫治疗时代，免疫压力导致

免疫检查点被阻断后的继发耐受、双 / 多特异抗体与细胞治疗诱导的代偿性免疫逃逸通路激活，并推动肿瘤在“冷-热”免疫表型间发生可逆转换。当前研究重点在于：构建“演化-免疫-治疗”耦合模型；以单细胞多组学与空间多组学结合病理学方法刻画时空图谱；由单点阻断转向免疫微环境重塑，实施证据驱动联合干预与序贯优化（诱导浸润与原位激活、增强效应与共刺激、维持记忆与长期监护）；以机器学习整合多模态纵向数据，实现个体化疗效预测与过程监测。作为肿瘤治疗研究的重要前沿，该领域已形成高投入、强协作的国际研究格局。我国处于并跑与跟跑并存阶段，应发挥大样本与多中心优势，建设标准化“采-测-算-证-转”平台与开放数据 / 样本库，强化空间组学等关键技术的临床应用与质控一致性，布局机制导向的联合与序贯临床研究，深化国际合作与数据共享，推动精准免疫治疗的规范化与规模化应用。

#### （4）跨物种器官移植的基因编辑优化

近年来，将基因编辑猪器官移植到终末器官衰竭患者体内的跨物种器官移植已进入临床阶段，以缓解全球供体器官短缺的现状。跨物种器官移植的首要任务是通过基因编辑技术敲除或引入调节异种免疫排斥的相关基因，并清除内源性病原微生物，以确保供体器官的有效性和安全性。编辑策略主要通过基因编辑技术（包括 TALENs、CRISPR/Cas9、PiggyBac 转座子等），清除异种抗原及猪内源性反转录病毒，同时导入人类来源的关键调控基因，以抑制补体激活、凝血紊乱、细胞免疫排斥及炎症反应等过程，共涉及 30 个左右靶基因。基因编辑异种器官移植供体猪的开发主要是围绕这些靶基因制定基因组合方案，然后在体细胞内进行内源基因编码区域的突变、外源基因的随机插入或定点整合，再结合体细胞克隆技术构建基因编辑异种器官移植供体猪。目前，美国 Revivicor 和 eGenesis 两家公司分别开发了 10 基因和 11 基因编辑的异种器官移植供体猪，并获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准进入临床试验阶段。我国在该领域也取得显著进展，以云南农业大学和成都中科奥格生物有限公司为代表的研究单位积极推动基因编辑异种器官移植供体猪的研发及临床转化。其中，云南农业大学已成功构建从单基因至 13 基因编辑的供体猪共 18 种，包括具有自主知识产权的猪内源性反转录病毒失活的 8 基因和 10 基因编辑供体猪，为全球基因编辑数量与种类最多的单位。尽管中国科学家在异种移植供体猪的开发以及基因编辑猪到非人灵长类的临床前研究上取得了瞩目成绩，但在临床应用上仍面临诸多挑战，包括目前仍未确定哪些基因组合编辑的供体猪在临床上更有效、是否能挖掘到更有效的靶基因、是否能实现基因在特定部位的精准表达和调控等。总体而言，我国在基因编辑异种器官移植供体猪的研发与临床转化方面仍有待进一步系统性优化和标准化推进，以推动该领域实现从基础研究到临床应用的跨越。

#### （5）神经退行性疾病的干细胞治疗

神经退行性疾病的干细胞治疗是指利用多能干细胞衍生的功能性细胞来修复或替代体内受损神经元，以改善疾病症状、干预疾病进程的一种前沿医学策略。其核心在于利用多能干细胞的定向分化潜能产出治疗相关细胞，重建受损的神经环路，从而改善神经系统功能。目前应用的多能干细胞主要包括诱导多能干细胞和胚胎干细胞。当前研究主要集中于 3 个方向：一是干细胞体外分化命运的调控，重点在于优化体外分化方案，获得足量、高纯度、细胞特征与功能明确的神经

前体细胞/神经元,并探索其体内整合机制;二是结合基因编辑技术(如CRISPR/Cas9)对干细胞进行遗传修饰,以达到纠正致病突变、增强细胞存活能力或降低免疫原性等目的;三是开发新型细胞递送策略,如精准定位注射技术和生物材料载体,以提升移植细胞的靶向性、存活率、整合效率和功能表达。全球干细胞治疗神经退行性疾病的临床研究进展显著。中国、美国、日本和欧洲已分别开展多项利用多能干细胞衍生多巴胺能神经前体细胞治疗帕金森病的临床试验,初步证明了安全性与潜在疗效。此外,针对肌萎缩侧索硬化症等其他神经退行性疾病的干细胞疗法也取得了探索性突破。然而,在多能干细胞衍生产品的标准化制备、长期安全性评估及机制研究深度上,仍需持续探索。未来,将同步推动自体“定制”型和通用“现货”型细胞产品的开发及临床转化,为临床患者提供更多治疗选择。

#### (6) 通用型调节性T细胞在疾病治疗中的应用

调节性T细胞(Treg)通过抑制过度活跃的免疫反应维持免疫系统的耐受性和稳态,在抑制靶向自身抗原的免疫细胞的活性以及控制自身免疫病导致的炎症中起重要作用。通用型调节性T细胞(universal Treg, uTreg)是指通过基因编辑或细胞工程削弱或敲除供体特异性分子或位点,以实现跨个体应用的Treg产品。当前,构建uTreg的研究突破主要集中于以下几点。首先,通常从健康供者的外周血或脐带血中提取Treg,经过体外扩增后敲除或沉默免疫原性靶点;然而,Treg的体外扩增培养技术仍需进一步改善,亟待优化其增殖条件并保持其固有功能。其次,提高uTreg在体内的存续时间和归巢能力也是技术发展的一大挑战。此外,构建嵌合抗原受体Treg(CAR-Treg)作为新的策略,通过引入具有特异性的抗原识别受体,实现对特定靶细胞的非主要组织相容性复合体(non-MHC)依赖性识别,有效抑制靶细胞的免疫激活或免疫系统的过度反应,实现疾病免疫调节。尽管CAR-Treg在理论上具备广泛的应用潜力,但其科学性和临床应用仍需更多临床试验的支持。例如,需通过体外实验评价其是否能对靶细胞产生抑制作用,探索保持CAR-Treg在体内的持久性和功能稳定性,避免CAR-Treg对非靶细胞的潜在毒性,并研究确保其在体内的归巢性和特异性调节作用。在实际应用中,已有uTreg产品或项目进入早期临床/转化阶段,例如:Cellenkos推出的“off-the-shelf”Treg细胞疗法在肌萎缩侧索硬化病例中注射后显示疾病进展减缓;Tr1X公司开展的Universal Allogeneic Treg/CAR-Treg项目,聚焦自身免疫与炎症疾病。未来,uTreg技术的发展将专注于优化体外培养技术、提升细胞特异性与持久性调控能力、提高体内存活与归巢能力以及提高安全性与可控性等关键方向。

#### (7) 认知-代谢共病机制研究

认知-代谢共病机制研究旨在揭示认知障碍(如阿尔茨海默病、血管性痴呆)与代谢障碍(如糖尿病、肥胖)的病理机制联系,包括激素信号紊乱(如胰岛素抵抗)导致脑能量代谢与信息处理及传递异常、慢性低度炎症破坏血脑屏障与脑内免疫微环境、代谢障碍诱发神经元线粒体功能与内稳态失调等。这些机制动态交互,共同导致神经元能量缺乏和功能损伤,驱动认知-代谢共病进程。对共病机制的深入探索,不仅有助于理解代谢系统与中枢神经系统的功能互作,也为从单病向共病演化提供可能的早期预警和一体化防治策略。目前,该领域的研究突破主要集中在两个方面:其一,外周-中枢通讯机制解析。深入解析外周与中枢的代谢信号分子及其下游通

路在生理病理状态下的功能，包括血糖、胰岛素等。借助跨组织的多组学与分子示踪技术的整合策略，从分子—环路—网络多个维度揭示外周代谢与中枢能量稳态、认知功能的病理机制联系，并推动潜在药物靶点的研发；其二，跨器官调控的中枢能量网络研究。通过大脑实时能量监测与空间多组学技术，利用化学遗传和光遗传调控工具，从时空特异性角度阐释神经可塑性受损而影响能量代谢、导致认知障碍的作用及机制，为共病干预提供新的研究思路。近年来，中国科学家在该领域已取得诸多原创性进展，然而当前研究多集中在关联性分析，功能验证方面有待加强。总体而言，在生命周期、共病演进及特异性药物研发等生物医学前沿方面，我国认知—代谢共病机制研究仍处于起步阶段。

#### （8）环境暴露与深度表型

环境暴露是指个体在整个生命周期内通过各种途径接触到外界物理、化学、生物因素的过程。深度表型是指利用多模态、高分辨率的检测技术，全面精准地收集和分析机体从分子、细胞、组织、器官到整体功能等多个层次的生物学特征。将环境暴露测量与深度表型研究相结合，能够揭示环境因素影响健康的全链条路径，推动环境相关疾病的早期识别与精准防治，对减轻疾病负担、提升人群健康水平具有重要意义。目前，环境暴露与深度表型研究主要聚焦于以下3个方向。首先，精准评估环境暴露，结合可穿戴设备、卫星遥感等先进手段，利用AI技术构建个体化、高精度的暴露评估模型，完整绘制人群暴露图谱。其次，系统整合基因组、转录组、蛋白质组、代谢组等多组学数据，结合影像学、器官功能及认知行为等多维度信息，解析相关表型的动态变化特征和关键分子信号转导，刻画个体健康全景。再次，整合暴露组与深度表型数据，发展因果推断及机制解析新方法，阐明“环境—基因—分子表型—功能表型”的多层次关联与交互作用机制，全面理解环境暴露影响人体健康的生物通路。近年来，国内外环境暴露与深度表型研究取得了显著进展。未来，研究将逐步由传统环境监测拓展至极端环境（如高原、深海、缺氧、低压等特殊环境），致力于实现全生命周期表型精密测量，并融合AI技术精准量化环境与健康的复杂关联，深入阐明内在机制。

#### （9）生物3D打印在类器官中的应用

生物3D打印通过对细胞、因子和材料的空间精确定位组装，实现细胞/组织微环境的体外重塑，并可通过调控打印组分，研究功能性器官在发育生物学不同阶段的生长机制。在类器官发育早期，通过引入仿生生物材料、三维拓扑结构设计等方式，进一步形成生化及物理信号组合，加强对干细胞定向分化及类器官发育的调控，以实现功能性类器官构建。目前，生物3D打印在类器官中的应用研究主要聚焦于：①研发适配干细胞分化和类器官发育的新型基质材料及生物墨水体系；②通过打印引入材料和结构完成组合生化—物理信号的“时序调控”，实现细胞“自组装”到“助组装”的革命性突破；③打印构建类器官装配体/组装体，模拟和重塑器官亚结构域（血管、免疫等）间互作，实现多种类器官融合、高组织结构及大体积器官再造；④开展高通量打印，解决类器官均质性构建的瓶颈难题，满足药物筛选和临床应用的需求。国内外在生物3D打印类器官构建方面已涌现出多个有影响力的研究成果，例如：美国科学家研发了多种血管化组织类器官打印方法；瑞士科学家打印构建出具有管道结构的肠道和胃类器官，其生物性能大幅提高；澳大利亚科学家通过多种图案打印，改变肾脏类器官的构象以及肾小管的数量，证实生

物 3D 打印是实现可控复杂仿生结构制造的最佳方法；清华大学、北京协和医院团队围绕打印肿瘤类器官、类器官装配体及其药物评价应用开展了系列工作，领跑国际。

### （10）虚拟细胞大模型构建

人工智能虚拟细胞（AI virtual cell, AIVC）是近年兴起的革命性研究范式，其核心在于利用 Transformer 等大规模人工智能模型整合海量单细胞与多组学数据进行训练，动态模拟细胞内部过程及对外部扰动的响应。AIVC 显著区别于早期基于数学方程和规则的传统虚拟细胞概念，旨在构建能够全面模拟分子、细胞乃至组织水平生物功能的数字化系统。该领域发展迅速，已成为全球科研与资本关注的重点，欧美处于领先地位，多项标志性成果和大型项目源自欧美，例如 Arc 研究所开发的 STATE 模型基于超过 2.67 亿个单细胞数据训练，能精准预测细胞对药物或基因扰动的响应。DeepMind、Chan Zuckerberg Initiative 等也投入巨资推进相关项目。同时，大规模高质量生物数据集如 Xaira Therapeutics 发布的 Perturb-seq 数据集 X-Atlas/Orion 为训练提供基石。研究机构通过发起虚拟细胞挑战赛和建立 Cell\_Eval 等标准化基准推动开放合作。我国在高质量语料和模型创新方面正逐步积累，例如国家生物信息中心和中国科学院广州生物医药与健康研究院“谱系大设施”均在布局汇交整合或者自产基于人群队列的单细胞多组学数据，但在跨尺度数据融合、模型验证和协同平台建设方面仍面临挑战。未来 5~10 年，AIVC 大模型将向更高保真度、多尺度整合和可交互模拟方向演进，模型将更多依赖单细胞多模态和扰动前后配对数据。应用上，AIVC 大模型将作为新药研发的数字试验场和个性化医疗的数字孪生基础，极大地降低药物开发成本、缩短开发周期。技术上，需实现生物实验与计算模型的闭环迭代，发展自主软件生态，布局国家级重大科技基础设施，促进数据开放共享和深度学科交叉，从而抢占生命科技制高点，改变生物医学研究范式。

## 9.1.2 Top 3 工程研究前沿重点解读

### 9.1.2.1 基于多组学大数据的临床队列研究

自人类基因组计划启动以来，生命科学领域持续蓬勃发展，多组学大数据日益成为解析复杂疾病机制的关键途径，临床队列研究则是验证医学假设、推动诊疗进步的重要力量，二者结合为精准医学诊疗提供有效循证依据。依托规范化临床队列，系统收集并整合基因组、转录组、表观遗传组、蛋白质组、代谢组、微生物组等多组学数据，以及生活方式、环境暴露、临床诊疗信息、人体健康信息（如可穿戴设备）等多层次、跨尺度、时序化数据，系统挖掘疾病发生、发展及转归的分子机制与个体化特征，对推动疾病防控、风险预测、早期诊断和精准干预具有重要意义。

目前，多个国家已经启动了大规模人群队列研究项目，如英国生物样本库（UK Biobank, UKB）、美国精准医疗计划（All of Us）、中国慢性病前瞻性研究数据库（China Kadoorie Biobank, CKB）等。在专病队列建设方面，已建立心脑血管疾病、肺癌、食管癌、乳腺癌、宫颈癌、白血病、糖尿病、罕见病等多种疾病的专病队列。这些队列研究涵盖数千至数百万样本，包含不同性别、年龄、种族和地理区域，通过整合多组学以及临床表型等数据，共同推动全球精准医学从“单一基因”

向“多组学”综合模型的跨越，为复杂疾病解析和个性化治疗探索提供了宝贵的生物大数据资源。相较于欧美发达国家，中国队列在标准化、规范化与系统化层面仍显薄弱，科学管理、数据质控与随访体系尚待健全，跨队列合作与共享机制亟须解决。

通过开展基于多组学大数据的临床队列研究，持续监测心脑血管、肿瘤、代谢及呼吸系统等主要疾病的发病趋势，提供重大疾病风险评估和预测；持续采集纵向多维数据和长期随访，动态收集个体健康数据，追踪从健康状态到疾病发生的演进轨迹，精准锁定早期生物标志物与可干预风险因子；利用统计与因果推断模型，探究遗传变异、生活方式及环境暴露对疾病发生的独立效应与交互作用，系统阐明疾病发生、发展与遗传-环境因子的复杂关联；基于疾病高危因素谱，分层推进生活方式干预与药物治疗，实现慢性疾病的早期预防与控制；整合分析多组学数据，系统解析恶性肿瘤等复杂疾病的多维异质性，促进疾病精准诊断与分子分型；精准定位与疾病相关的核心分子、信号通路和调控网络，从而揭示复杂疾病分子机制与关键驱动节点，寻找诊断标志物与治疗靶点，研发创新靶向治疗药物，指导个性化精准用药方案；基于纵向多时点采样与多组学深度解析，开发高灵敏度的可测量残留病（measurable residual disease, MRD）监测技术，动态监测患者治疗反应，实时评估疗效，及时为复发高风险患者调整治疗方案。

当前，“基于多组学大数据的临床队列研究”工程研究前沿中核心论文数排在前三位的国家分别是美国、英国和中国。其中，中国的论文占比为 21.19%，是该前沿的主要研究国家之一（表 9.3）。从主要国家间的合作网络来看，“基于多组学大数据的临床队列研究”核心论文数排名前十的国家之间合作密切（图 9.1）。对于“基于多组学大数据的临床队列研究”这一前沿，总的来说，中国的发展与全球研究趋势保持同步。

“基于多组学大数据的临床队列研究”核心论文数排名前十的机构来自美国、英国和瑞典，其中前三位分别是哈佛大学、牛津大学和卡罗林斯卡学院（表 9.4）。从主要机构间的合作网络来看，各科研机构间已有一定合作（图 9.2）。

表 9.3 “基于多组学大数据的临床队列研究”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	1 181	50.36	120 018	101.62	2020.5
2	英国	709	30.23	79 651	112.34	2020.5
3	中国	497	21.19	42 153	84.81	2020.9
4	德国	320	13.65	38 001	118.75	2020.5
5	荷兰	301	12.84	30 752	102.17	2020.5
6	瑞典	266	11.34	28 507	107.17	2020.6
7	澳大利亚	259	11.04	29 288	113.08	2020.5
8	加拿大	222	9.47	23 083	103.98	2020.5
9	法国	183	7.80	19 136	104.57	2020.5
10	意大利	165	7.04	17 891	108.43	2020.7

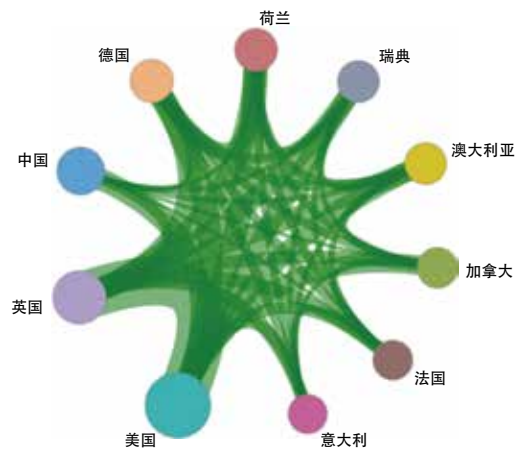


图 9.1 “基于多组学大数据的临床队列研究”工程研究前沿主要国家间的合作网络

表 9.4 “基于多组学大数据的临床队列研究”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	367	15.65	44 327	120.78	2020.7
2	牛津大学	174	7.42	21 430	123.16	2020.6
3	卡罗林斯卡学院	147	6.27	16 822	114.44	2020.6
4	剑桥大学	143	6.10	19 819	138.59	2020.5
5	布里斯托大学	136	5.80	14 866	109.31	2020.4
6	伦敦帝国学院	129	5.50	14 131	109.54	2020.6
7	布莱根和妇女医院	121	5.16	13 486	111.45	2020.7
8	斯坦福大学	117	4.99	15 221	130.09	2020.6
9	伦敦国王学院	116	4.95	13 375	115.30	2020.3
10	约翰斯·霍普金斯大学	111	4.73	14 842	133.71	2020.4

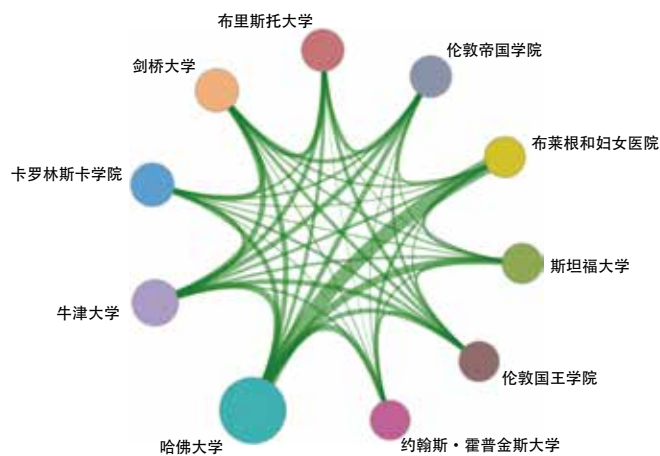


图 9.2 “基于多组学大数据的临床队列研究”工程研究前沿主要机构间的合作网络

随着多组学大数据整合技术的发展，单细胞与时空组学等新兴组学技术的兴起，以及与 AI 的深度融合，“基于多组学大数据的临床队列研究”正迈入“标准化采集—精准化分析—智能化决策”并行提速的新阶段，未来将进一步推动疾病发病机制解析、精准医疗实践和医学研究创新发展。通过建立健全覆盖数据采集、样本处理、多组学检测、数据质控与生物信息学分析的标准化流程体系，实现多模态数据的高质量整合，深入挖掘疾病的深层次特征。此外，整合影像数据与多组学、临床数据，系统阐明疾病在分子、组织和器官层面的全貌特征，全面解析复杂交互作用与精密调控网络。利用单细胞多组学技术解析细胞异质性、追踪细胞发育和分化轨迹、探索疾病耐药机制等；借助时空组学技术揭示基因调控的时间与空间机制、解析免疫微环境和相互作用、识别肿瘤耐药亚克隆。同时，利用机器学习与深度学习等 AI 算法对多组学数据进行特征选择与整合分析，加速疾病的精准诊断和分子分型，助力创新靶点筛选，优化药物研发流程，为个体化治疗提供切实可行的方案，推动精准医疗走向临床实践，助力医学研究高质量、可持续发展（图 9.3）。



图 9.3 “基于多组学大数据的临床队列研究”工程研究前沿的发展路线

### 9.1.2.2 AI 预测蛋白质动态构象

AI 预测蛋白质动态构象是指通过 AI 算法（如深度学习、扩散模型等），结合蛋白质序列、静态结构及分子动力学（MD）模拟数据，预测蛋白质在生理条件下的动态构象变化（如构象分布、转变路径、与配体结合的动态过程）的技术。与传统静态结构预测（如 AlphaFold 聚焦单一构象）不同，其核心是捕捉蛋白质“运动状态”——蛋白质在体内并非固定结构，而是通过构象变化实现催化、信号转导等功能，AI 动态预测需模拟这一过程。例如，CONFIDIFF 模型通过玻尔兹曼分布与扩散模型结合，生成符合热力学规律的构象集合，实现动态行为预测；AlphaFlow 模型则基于 13.2 TB 的 MD 轨迹数据学习蛋白质构象景观并采样动态变化。

蛋白质结构预测技术的发展经历了从静态到动态、从单一到复杂的演进过程。在奠基阶段（2018—2021 年），AlphaFold 和 RoseTTAFold 实现了高精度的静态结构预测，为动态研究奠定了基础。随后进入起步阶段（2022—2023 年），研究者开始整合 MD 模拟数据训练 AI 模型，并构建专用数据集，使 AI 初步具备了多构象预测能力。直至当前的技术突破阶段（2024 年至今），

多模态 AI 模型涌现，能够模拟包含配体、核酸的复合物动态，并引入了时间维度，实现 4D 轨迹预测。在 AI 算法迭代、多模态融合及 MD 模拟等技术的支撑下，一系列研究突破彰显了动态构象预测的技术潜力与应用价值：复旦大学等团队提出 4D 扩散模型，结合 MD 数据实现多时间步长构象轨迹预测，填补了 AlphaFold 系列模型的动态预测空白；菲鹏数辉发布 DeepConformer 2.0，成为国内首个实现复合蛋白质动态构象预测的模型，可解析突变对构象分布的影响；Meta AI 联合团队开发 FusionProt 框架，通过可学习融合 token 实现序列与结构信息的迭代融合，显著提升构象相关功能预测精度。

就现状而言，该领域展现出显著的技术优势：部分模型对蛋白质局部柔性运动的预测精度已接近实验水平，构象生成速度较传统方法提升百倍。然而，现存局限同样明显：其性能仍依赖数据质量，对同源序列少的蛋白预测精度不足；难以完整模拟毫秒级的长时程构象转变；并且侧链预测精度有待提高，影响了配体结合等关键细节的模拟准确性。

为突破现有蛋白质动态构象预测局限，未来研究将聚焦多源数据融合建模，通过整合 MD 模拟、室温核磁共振动态数据及冷冻电镜构象集合，训练更通用的 AI 模型，例如 EquiScore 通过融合物理先验与数据驱动，已将先导化合物优化成功率提升 30%。同时，将结合高性能计算扩展 AI 预测的时间尺度，以捕捉毫秒级变构效应。在应用层面，致力于开发“AI 预测—实验验证”的闭环工具，通过虚拟筛选与自由能微扰计算，快速优化基于动态结合位点的小分子药物。最终，通过构建大规模动态构象数据库（如“人源蛋白动态组学”计划），为开发超越 AlphaFold 的新一代动态模型提供数据基础。

当前，“AI 预测蛋白质动态构象”工程研究前沿中核心论文数排在前三位的国家分别是美国、中国和德国。其中，中国的论文占比为 17.92%，是该前沿的主要研究国家之一（表 9.5）。从主要国家间的合作网络来看，“AI 预测蛋白质动态构象”核心论文数排名前十的国家之间合作密切（图 9.4）。对于“AI 预测蛋白质动态构象”这一前沿，我国目前处于与国外同类研究跟跑的态势。

表 9.5 “AI 预测蛋白质动态构象”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	96	45.28	1 514	15.77	2022.4
2	中国	38	17.92	470	12.37	2022.8
3	德国	17	8.02	248	14.59	2022.2
4	英国	17	8.02	208	12.24	2022.9
5	日本	16	7.55	251	15.69	2022.1
6	印度	14	6.60	101	7.21	2023.4
7	意大利	9	4.25	206	22.89	2022.9
8	瑞典	7	3.30	118	16.86	2022.0
9	法国	7	3.30	81	11.57	2022.6
10	西班牙	6	2.83	150	25.00	2023.3

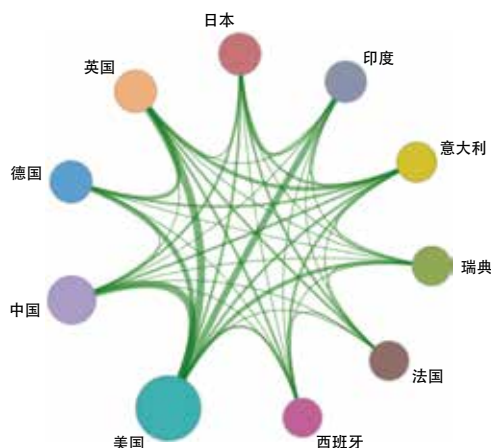


图 9.4 “AI 预测蛋白质动态构象” 工程研究前沿主要国家间的合作网络

“AI 预测蛋白质动态构象” 核心论文数排在前十位的机构来自中国、美国、英国和日本，其中前三位分别是中国科学院、美国南卫理公会大学和美国查普曼大学（表 9.6）。从主要机构间的合作网络来看，各科研机构间有少量合作（图 9.5）。

蛋白质结构预测领域正经历一场深刻的范式变革，其发展前沿呈现出三大核心特点：

1) 从“单一模态”到“多模态协同”的认知跃迁。研究不再割裂地看待序列、结构与功能信息，而是通过先进的跨模态融合架构，实现这些维度数据的深度耦合。例如，ProTrek 等模型已能统一表征序列、结构与自然语言描述，未来将进一步融入动态构象、翻译后修饰等多维信息，以更全面地揭示“序列-结构-动态-功能”的内在联系。

2) 从“静态快照”到“全景动态”的预测升级。前沿研究致力于突破当前在时间尺度和构象覆盖上的局限，目标是从根本上还原蛋白质在生理环境中的真实运动状态。这不仅包括预测构象转变路径，更在于解析其过程中的能量变化与结合动力学等关键参数，实现从微秒到毫秒乃至更长时间尺度的“全景动态”模拟。

表 9.6 “AI 预测蛋白质动态构象” 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	中国科学院	9	4.25	64	7.11	2022.4
2	南卫理公会大学	8	3.77	143	17.88	2021.8
3	查普曼大学	7	3.30	86	12.29	2022.6
4	中国科学技术大学	7	3.30	77	11.00	2022.9
5	约翰斯·霍普金斯大学	5	2.36	126	25.20	2022.2
6	马里兰大学	5	2.36	111	22.20	2022.4
7	上海交通大学	5	2.36	54	10.80	2023.2
8	伦敦大学学院	5	2.36	39	7.80	2023.2
9	布朗大学	4	1.89	178	44.50	2021.8
10	东京工业大学	4	1.89	139	34.75	2021.0

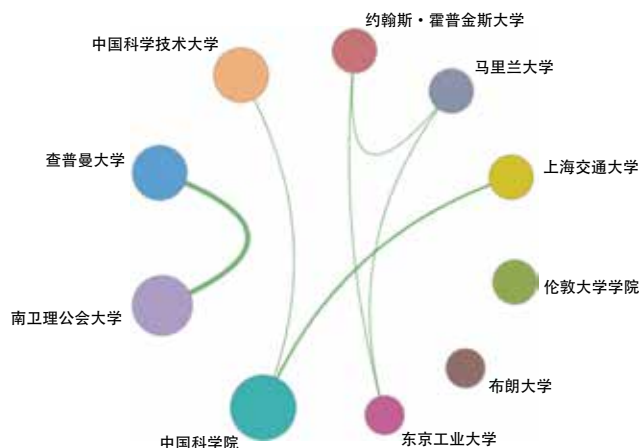


图 9.5 “AI 预测蛋白质动态构象” 工程研究前沿主要机构间的合作网络

3) 从“数据依赖”到“知识驱动”的范式转型。为了克服对海量标注数据的依赖，尤其是提升对孤儿蛋白、病毒蛋白等数据稀缺靶点的预测能力，模型开始深度融合物理化学原理、进化规律等先验知识。同时，“AI 预测—实验验证”的闭环研究模式将加速技术迭代与成果转化，推动该领域从纯数据驱动迈向知识与数据双轮驱动的新范式。

为支撑上述前沿发展，一系列核心研究技术正迅速崛起。在模型架构上，跨模态融合与表征学习技术是基石，通过可学习融合 token 实现不同模态信息的高效迭代交换。在生成能力上，扩散模型与生成式 AI 的应用日益深化，从精准识别无序结构升级到生成符合热力学规律的全构象景观，甚至实现“按需设计”特定条件下的动态构象。在计算效率上，超算与 AI 的协同加速技术至关重要，一方面利用百万原子级超算模拟生成大规模训练数据，另一方面发展轻量化模型以实现终端设备的实时分析。

基于这些技术与理念，该领域正聚焦于若干重点前沿方向：解析内在无序区域（intrinsically disordered region, IDR）的动态调控机制，以攻克“不可成药”靶点；将预测范围扩展至多分子复合物的动态互作，精准模拟其组装路径与亲和力变化；开发基于动态构象的精准医疗技术，通过识别疾病特异性构象标志物来定制个性化疗法；最终目标是构建一个从原子运动到细胞级协同的跨尺度动态预测理论体系，从而完整揭示生命活动的动态调控网络（图 9.6）。



图 9.6 “AI 预测蛋白质动态构象” 工程研究前沿的发展路线

### 9.1.2.3 肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑

肿瘤免疫治疗已深刻改变临床格局，但疗效差异与获得性耐药仍常见，其关键根源之一是肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制动态重塑。肿瘤并非静态实体，而是在基因组不稳定性、微环境与治疗压力的共同选择下，与宿主免疫在选择压力下长期共演化并持续适应。置于“免疫编辑”（清除—平衡—逃逸）框架审视，起始阶段，免疫系统优先清除高免疫原性克隆；平衡期，低免疫原性或免疫抑制表型的克隆获得存活优势；进入逃逸期后，肿瘤通过抗原谱改变与抗原加工/递呈缺陷、抑制性免疫检查点分子与细胞因子网络重编程、抑制性免疫细胞扩增，以及免疫代谢与表观遗传重塑，形成多轴联动的“策略集”，并随时间与治疗不断改写。

这种动态重塑塑造了肿瘤免疫的时间异质性与空间异质性：前者体现为病程推进及治疗干预过程中免疫状态的持续重写；后者表现为不同病灶乃至同一病灶内部不同区域在细胞组成、表型与功能上的显著差异。其结果是药物可达性、效应细胞浸润与激活阈值以及检查点阻断的强度与持久性均受到影响，从而决定临床获益的程度与持久性。对该过程的系统阐明，有助于实现更精确的人群分层与应答预测，识别可被“引燃并转热”的时机与人群；为由单通路阻断转向肿瘤免疫微环境（TME）整体重整提供依据；并构建可操作的耐药预警与复发监测框架，从而改善长期结局。

在演化视角下，需整合“肿瘤克隆—免疫压力—治疗干预”的因果链条，明确逃逸何时发生、发生于何处、经由何种环路实现及其可逆性边界。以免疫生态整体重整为目标，从“只阻断单一通路”转向“恢复免疫稳态”，采用循证的联合与序贯策略以提升并巩固疗效（例如，先诱导浸润与原位激活，继而增强效应与共刺激，最终维持记忆与长期监护）。同步构建跨维度的标志物与分层体系，围绕抗原呈递、抑制轴、髓系生态、代谢/表观遗传等模块形成可复用的动态评估面板，用于个体化疗效预测与随访管理。进一步将“事后解释无效/复发”转变为“前瞻识别前驱信号并及时干预”的治理范式；在多中心协作与标准化数据/样本体系支撑下，加速精准免疫治疗由可行走向可及、由个案走向规范。

免疫监视与免疫编辑理论奠定了“清除—平衡—逃逸”的演化框架；免疫检查点抑制剂的临床成功证明“解除抑制”可获得持久应答，同时揭示获得性耐药与通路替代/网络重构的普遍性。近年，单细胞与空间组学以及成像—病理量化融合描绘出肿瘤—免疫—基质的分区化与层级化互动；代谢与表观遗传研究展示了免疫表型的可塑基础；不同瘤种及分子亚型呈现差异化逃逸轨迹与微环境模板。据此，研究范式正由“单轴机制描述”转向“系统层级的生态重塑”视角，并日益强调个体差异与治疗时序对逃逸进程的决定性影响。

当前，“肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑”工程研究前沿中核心论文数排在前三位的国家分别是中国、美国和德国。其中，中国的论文占比为 62.77%，是该前沿的主要研究国家之一（表 9.7）。从主要国家间的合作网络来看，“肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑”核心论文数排名前十的国家之间合作密切（图 9.7）。对于“肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑”这一前沿，我国目前处于与国外同类研究领跑的态势。

“肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑”核心论文数排名前十的机构来自中国和美国，其中前三位均来自中国，分别是中国科学院、上海交通大学和复旦大学（表 9.8）。从主要机构间的合作网络来看，各机构间有部分合作（图 9.8）。

表 9.7 “肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑” 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	中国	317	62.77	8 278	26.11	2022.5
2	美国	113	22.38	7 333	64.89	2021.8
3	德国	29	5.74	975	33.62	2021.7
4	英国	22	4.36	2 882	131.00	2021.1
5	日本	21	4.16	481	22.90	2021.9
6	法国	20	3.96	873	43.65	2021.0
7	西班牙	17	3.37	656	38.59	2021.7
8	意大利	16	3.17	356	22.25	2022.2
9	加拿大	14	2.77	528	37.71	2021.1
10	澳大利亚	10	1.98	1 362	136.20	2021.3

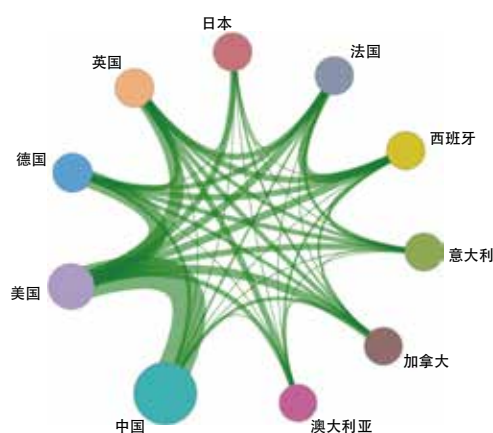


图 9.7 “肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑” 工程研究前沿主要国家间的合作网络

表 9.8 “肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑” 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	中国科学院	30	5.94	913	30.43	2022.6
2	上海交通大学	23	4.55	1 026	44.61	2022.2
3	复旦大学	21	4.16	1 326	63.14	2021.7
4	中山大学	19	3.76	586	30.84	2022.5
5	哈佛大学	18	3.56	2 701	150.06	2021.9
6	南方医科大学	17	3.37	448	26.35	2023.3
7	南京医科大学	14	2.77	465	33.21	2022.9
8	同济大学	13	2.57	813	62.54	2022.5
9	郑州大学	12	2.38	271	22.58	2022.7
10	中南大学	11	2.18	158	14.36	2023.3

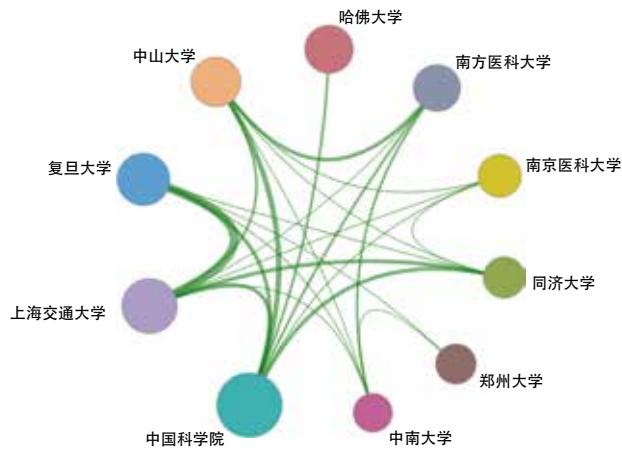


图 9.8 “肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑”工程研究前沿主要机构间的合作网络

未来 5~10 年，该前沿将围绕“可解析—可预测—可重塑”持续推进：依托单细胞组学与空间多组学并与病理实现多模态对齐/融合，构建覆盖抗原呈递、免疫抑制轴、髓系生态、代谢/表观遗传等维度的高分辨免疫生态图谱；以类器官/肿瘤组织切片—免疫细胞共培养与人源化模型开展环路扰动与功能验证，阐明免疫压力—克隆演化—逃逸通路的因果链；以机器学习整合多模态纵向数据，形成分层与动态评估面板，用于个体化疗效预测、耐药前驱信号识别与治疗方案的动态调整；在治疗策略上，从“单点阻断”转向“免疫微环境重塑”，强调“诱导浸润与原位激活—增强效应与共刺激—维持记忆与长期监护”的时序优化；并结合真实世界数据，建立标准化流程与多中心一致性评价体系；同时，打造“采—测—算—证—转”一体化平台，推动关键检测与流程的规范化、国产化，形成“诊断分层—方案推荐—疗程监测—随访复评”的全流程临床路径，促使对免疫异质性的认识转化为可操作的临床工具，支撑精准免疫治疗的规范化与规模化应用（图 9.9）。



图 9.9 “肿瘤演化驱动的免疫逃逸机制的动态重塑”工程研究前沿的发展路线

## 9.2 工程开发前沿

### 9.2.1 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、中药学与生物医学工程等学科方向（表 9.9），其中，新兴前沿包括“中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术”“个体化 mRNA 肿瘤疫苗”“脑连接图谱绘制”“微纳手术机器人”“碱基编辑疗法”和“生成式 AI 赋能的器官数字孪生系统”；作为传统研究深入的前沿包括“无创脑机接口技术”“多靶点 CAR-T 疗法”“溶瘤病毒疗法”和“抗体偶联降解剂技术”。各前沿相关核心专利 2019—2024 年公开情况见表 9.10。

表 9.9 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	被引数	平均被引数	平均公开年
1	无创脑机接口技术	1 937	9 625	4.97	2022.3
2	中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术	3 228	4 543	1.41	2021.7
3	个体化 mRNA 肿瘤疫苗	3 981	16 710	4.20	2022.6
4	多靶点 CAR-T 疗法	1 410	5 383	3.82	2022.1
5	脑连接图谱绘制	452	1 299	2.87	2022.7
6	微纳手术机器人	1 165	22 076	18.95	2022.1
7	溶瘤病毒疗法	9 184	29 501	3.21	2021.9
8	碱基编辑疗法	1 828	7 812	4.27	2022.3
9	生成式 AI 赋能的器官数字孪生系统	165	1 976	11.98	2023.1
10	抗体偶联降解剂技术	836	3 250	3.89	2022.4

表 9.10 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	2019	2020	2021	2022	2023	2024
1	无创脑机接口技术	128	196	241	353	442	577
2	中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术	412	478	547	579	525	687
3	个体化 mRNA 肿瘤疫苗	194	268	414	693	1 039	1 373
4	多靶点 CAR-T 疗法	104	146	221	271	325	343
5	脑连接图谱绘制	17	21	37	83	129	165
6	微纳手术机器人	107	124	168	211	235	320
7	溶瘤病毒疗法	1 000	1 272	1 420	1 613	1 972	1 907
8	碱基编辑疗法	134	164	218	288	480	544
9	生成式 AI 赋能的器官数字孪生系统	1	7	16	13	39	89
10	抗体偶联降解剂技术	45	71	101	152	201	266

### (1) 无创脑机接口技术

无创脑机接口 (brain-computer interface, BCI) 是一种通过外部传感器采集大脑信号, 实现大脑与外部设备交互的技术。1924 年, 德国医生 Hans Berger 记录下人类第一条脑电波, 在之后的 50 余年里, 脑机接口技术得到了快速发展, 广泛应用于医疗、教育、娱乐、工业、建筑、管理、特种等诸多领域。近年来, 无创脑机接口技术国际竞争异常激烈, 美国、欧洲、韩国、日本、澳大利亚等国家和地区相继出台支撑政策。美国国防部高级研究计划局 (DARPA) 自 20 世纪 90 年代末便将脑机接口列为颠覆性战略技术, 提供长期持续性支持。相比而言, 我国脑机接口技术起步较晚、投入有限, 但也取得了突破性的进展。2024 年, 天津大学率先设立全国首个脑机接口专业方向, 培养领域急需的卓越医工融合交叉人才; 2025 年 3 月, 国家医疗保障局为脑机接口医疗服务价格单独立项, 使脑机接口医疗收费有规可依; 2025 年 4 月, 全国首个脑机接口综合临床实验病区启动; 2025 年 7 月, 工业和信息化部、国家发展和改革委员会、教育部、国家卫生健康委员会、国务院国有资产监督管理委员会、中国科学院、国家药品监督管理局发布《关于推动脑机接口产业创新发展的实施意见》; 2025 年 9 月, 全国首个脑机接口专用检测平台在天津设立, 为推动脑机接口产业高质量发展、加快形成新质生产力注入强劲动力。现阶段我国脑机接口领域加速产业化进程, 主要面临技术链和人才链不健全、重大项目支持力度有限、缺乏全面产业布局等问题。未来, 技术攻关、伦理安全、人才培养、产学研一体化平台建设等方面可作为该领域研究的主要突破口。无创脑机接口技术将颠覆人机交互模式、革新人类生产生活方式, 是培育国防、医疗、教育、电子、通信、人工智能等领域未来产业发展新赛道、新动能、新优势的关键核心技术, 将引领我们迈向一个更智能、更便捷的新时代。

### (2) 中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术

当前, 人工智能技术正深刻推动着中医药学研究及临床实践的模式变革。20 世纪 70 年代以来, 中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术在数据挖掘、辅助诊断与治疗决策等方面取得突破性进展。然而, 该领域的发展仍面临多重挑战: 开放优质的大规模中医标准数据资源匮乏、智能模型与中医理论的逻辑适配度低以及中医辅助诊疗决策的服务与产业转化能力不足。当前, 研究主要聚焦于中西医表征信息采集与融合、知识图谱与中医大模型构建、智能感知技术研发、中医数智化数据库与诊疗系统开发应用。中国在该领域占据全球主导地位, 医疗机构与科技企业是核心创新力量。未来发展的重点在于: 构建国家级高质量数据平台与开放共享机制、契合中医理论及思维指导的知识图谱与大语言模型、推动智能传感技术与诊疗设备的研发及应用、建立国际认可的数智化研究成果临床验证与循证评价体系, 提升基层医疗与大健康场景服务能力, 最终形成“技术-产业-服务”融合的数智中医新生态。

### (3) 个体化 mRNA 肿瘤疫苗

个体化 mRNA 肿瘤疫苗作为精准免疫治疗的重要突破, 通过整合患者肿瘤组织特异性基因组数据与人工智能算法, 实现从新抗原预测到 mRNA 疫苗设计的“一人一策”治疗模式, 其发展脉络可从个体化药物演进与 mRNA 技术平台成熟两条主线理解。当前该领域已进入快速发展阶段, 全球专利布局显示美国以 47.80% 的核心专利占比保持领先, 莫德纳、BioNTech 等企业与

科研机构形成了紧密的创新网络；中国正积极跟进并在部分疾病领域实现并跑。临床研究方面，疫苗试验已覆盖黑色素瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌等多个癌种，多项Ⅱ/Ⅲ期临床研究显示出延缓复发和改善生存的潜力。展望未来，该领域将在3个维度持续突破：临床应用将拓展至术后辅助治疗、高危人群预防以及晚期联合治疗；核心技术将依托AI驱动实现新抗原预测，实现从“数量堆积”向“质量优化”的转变，并与创新递送系统共同构建技术壁垒；产业化将通过柔性生产平台实现工艺缩小的快速定制模式。要实现上述目标，需要医院、企业与监管机构协同创新，共同构建从快速检测、个体化制备到临床应用的完整生态链，最终推动肿瘤防治从治疗向预防的转变，重塑肿瘤管理模式。

#### （4）多靶点 CAR-T 疗法

多靶点 CAR-T 疗法是一种通过基因工程技术改造 T 细胞，使其能够同时表达靶向两个及以上抗原的创新免疫治疗手段。与传统单靶点相比，该技术通过靶点协同作用有效克服了因抗原逃逸和肿瘤异质性导致的复发与耐药问题，显著提升了 CAR-T 治疗的有效性和持久性。多靶点 CAR-T 技术通过对双/多靶点的筛选与组合、共刺激域的结构优化、载体容量与表达效率的平衡以及毒性叠加风险的控制，为原发耐药和复发难治患者提供持续而强效的抗肿瘤杀伤效果。双靶点 CAR-T 已成功用于治疗复发/难治性白血病、淋巴瘤及多发性骨髓瘤。研究显示，BCMA/CD38 双靶点 CAR-T 采用并联式人源化双 CAR 结构，在复发难治骨髓瘤患者中提高深度缓解率，对髓外病变或抗原下调患者仍有效，可用于挽救治疗，获美国国立癌症研究院等权威认可。在实体瘤领域，双靶点 CAR-T 已在胶质瘤、胃癌、胰腺癌、卵巢癌等疾病中开展系列临床研究。该技术还拓展至自身免疫性疾病领域，BCMA/CD19 CAR-T 已开展用于系统性红斑狼疮的Ⅰ期临床研究。全球已登记 30 余项双/多靶点 CAR-T 临床试验，其中 17 项由中国机构主导。CD19/BCMA (CXSL2200577) 与 CS1/BCMA (CXSL2500497) 两款双靶 CAR-T 产品已获批 IND，进入临床开发阶段。未来，多靶点 CAR-T 的发展趋势将聚焦智能化与集成化，包括：利用人工智能优化靶点设计，开发逻辑门控 CAR 实现靶点动态调控，探索与小分子药物等联合的 CAR-T+X 模式，推进现货产品实现降本增效，最终全面提升疗效和安全性，并稳步扩展适应证。今后应持续加强临床转化与产业链协同，将多靶点技术与新型工程化免疫细胞深度融合，系统布局基于双靶点的通用型 CAR-T、体内 CAR-T 等现货型产品，全力构建“多靶点、可负担”的 CAR-T 治疗中国方案。

#### （5）脑连接图谱绘制

脑连接图谱绘制是一项综合应用多模态神经成像与计算建模方法的技术，旨在精准重建、定量表征及网络化呈现脑在不同时空尺度上的结构和功能连接，从而揭示脑网络的信息传递路径、拓扑组织规律与病理重构模式。该技术的核心挑战在于突破多项技术瓶颈，包括：如何整合多模态磁共振、光学与电镜成像、神经环路示踪与组织透明化等技术，实现从微观、介观到宏观尺度的全脑连接测量；如何解析跨尺度结构-功能关联；以及如何实现多模态数据的精准配准、融合与可视化。解决这些问题是构建从单细胞、功能柱到脑区跨尺度全脑连接图谱的基础，也为系统理解脑连接的组织规律、细胞类型与拓扑特性提供标准化知识体系。脑连接图谱技术不仅是揭示

“结构-功能”因果机制、探索脑功能原理的关键工具，还在脑疾病防治与智能技术发展中起到引领作用。它可用于认知心理学中行为与认知的神经机制解析、临床评估中精神疾病的个体化异常模式识别与影像标志物开发、神经外科手术中的连接组引导切除与功能保护、神经调控中的个体化靶点选择和疗效预测，以及类脑工程中神经拟态芯片与计算模型的生物网络参照。由于其广阔前景，中国、欧美等均大力投入该领域，通过国家级科研计划构建公共数据库与工具链，形成了覆盖健康与疾病人群、兼容多尺度数据的新格局，推动科研成果向临床转化，并催生以脑连接组为核心的新一代脑医学、脑机接口与类脑智能产业生态。未来技术突破将依赖高时空分辨脑成像设备、大数据脑图谱生成技术、全自动标注与脑图谱重建算法、脑图谱参考常模绘制技术以及跨尺度脑图谱集成平台的发展。与 AI、脑空间组学、临床医学等领域的深度交叉，有望进一步揭示脑结构与功能的本质联系，为脑疾病精准诊疗和新一代类脑智能提供关键基础与数据资源。

### （6）微纳手术机器人

微纳手术机器人是一种在微米或纳米尺度上执行精细操作的智能系统，通过在微观空间内进行精准感知和精细操作，实现精准医疗干预，如靶向药物递送、细胞操作、微血管疏通等。微纳手术机器人通过显微视觉伺服控制、实时定位、高效驱动和群体协同控制等方式在体外或体内环境中执行微观空间的复杂任务。理想的微纳手术机器人应该是生物相容性材料、适应性强的结构、精确的推进可控性、低毒性、最小潜在的免疫原性反应以及体内受控生物降解性的组合。微纳手术机器人在精准医疗领域展现出广泛的应用潜力，可用于疾病早期诊断、狭小腔道的高精度操作、体内药物精准运输等，突破传统手段无法触及的区域，推动诊疗模式向微观化、智能化、无创化方向发展。微纳手术机器人目前正经历从实验室迈向商业化应用的关键阶段，科研技术持续突破、医疗健康需求爆发、工业精密制造升级和政府的战略支持等带来了全球市场规模的迅速增长，以微创医疗机器人、精锋医疗等为代表的中国企业进步显著。综合来看，微纳机器人研究正从介观向微观深入，从单一元件向集成系统迈进，从被动控制向智能自主化飞跃，并更加注重与人工智能、生物技术的深度融合，追求更高的智能化和自主性；同时应用场景从传统的腔镜、骨科手术，向神经介入、心血管疾病治疗（如溶栓）以及更广泛的精准诊断和靶向治疗领域扩展。目前我国已有多个核心团队长期深耕于微纳机器人领域，逐步实现从基础研究到产业化的全链条创新，走“国家战略引导、产学研紧密协同、临床需求驱动”的自主创新之路。

### （7）溶瘤病毒疗法

溶瘤病毒疗法是一种新兴的肿瘤免疫治疗方法，利用天然或经基因改造的病毒特异性感染并裂解肿瘤细胞，同时激活机体抗肿瘤免疫应答。该疗法可在肿瘤细胞内复制并释放子代病毒，增强抗肿瘤免疫反应，有效抑制肿瘤生长，与传统放化疗相比具有独特优势。目前该领域仍面临多项挑战。例如病毒需经精准改造以提升肿瘤靶向性并减少对正常细胞的毒性。同时，开发高效的静脉递送系统以保障病毒活性和肿瘤部位富集是一大难点。此外，克服肿瘤免疫逃逸及控制治疗相关副作用也至关重要。临床研究显示，溶瘤病毒在多种晚期及转移性肿瘤中疗效显著，可缩小肿瘤体积、延长生存期并改善生活质量。其与免疫检查点抑制剂、细胞疗法等联合应用时表现出协同增效作用。目前，溶瘤病毒疗法已逐步应用于临床，例如 FDA 批准的 T-VEC 用于黑色素瘤，

以及中国获批的 H101 用于头颈部肿瘤。近期，我国自主研发的新型溶瘤病毒 VG161 在治疗复发难治性肝癌方面取得了重要突破，进一步推动了溶瘤病毒疗法在中国及全球的应用前景。病毒工程优化、递送系统创新及联合治疗策略开发将是该领域未来的重点研究内容。基因编辑技术的应用有望进一步提升病毒安全性与有效性。溶瘤病毒与其他治疗方式结合，尤其在个体化医疗领域，将为肿瘤治疗提供新方向，并有望成为癌症综合治疗的关键组成部分。

#### (8) 碱基编辑疗法

碱基编辑疗法是基于碱基编辑技术开发的创新基因治疗手段。它通过在不断裂 DNA 双链的前提下精准修正致病基因点突变，从根本上治疗疾病。相较于传统“分子剪刀”型基因编辑技术，其避免了 DNA 双链断裂引发的染色体异常等风险，具有更高的安全性，是基因编辑疗法发展的重要方向。该疗法的临床转化主要面临四大核心挑战：其一，是开发更高精准度、更高效且无脱靶效应的底层编辑工具；其二，需进行严谨的疾病靶点筛选与基因型-表型关联验证；其三，是开发安全、高效的体内递送系统，以解决组织靶向性和免疫原性问题；其四，是建立稳定、可控、符合 GMP 标准的生产工艺与质量控制体系。目前，该疗法在单基因遗传病（如镰状细胞贫血、地中海贫血）、遗传性耳聋、家族性高胆固醇血症及肿瘤等领域展现出巨大潜力。全球虽尚无产品上市，但临床进展迅速。我国与美国共同处于全球第一梯队，已有多个产品进入临床试验阶段，中国有望引领全球，率先实现首款碱基编辑疗法药物的上市突破。未来，适应证拓展至常见病、新型递送系统开发与个体化治疗将是主要发展方向。我国通过国家重点研发计划等系统性布局，已在工具创新、靶点验证和工艺开发方面建立了自主知识产权体系。下一步需持续加强“产学研医”协同，完善监管科学体系，推动更多原创性疗法上市，惠及全球患者。

#### (9) 生成式 AI 赋能的器官数字孪生系统

生成式 AI 赋能的器官数字孪生是以个体多模态医学数据为驱动，将生成模型与机理仿真深度耦合，形成可持续更新的患者数字副本。系统自动生成器官的几何、材料与功能参数，联动电机、血流等多物理模型，并持续同化影像与生理监测数据，从而预测疾病进展、评估治疗反应并优化方案，服务临床评估与决策。其关键在于多源数据标准化与时空配准、生成模型的物理一致性约束、跨时相同化与概率校准、不确定性量化及向临床指标的传播，同时满足术前、术中实时与降阶建模需求，保障跨设备与人群的域泛化与公平性，并构建隐私保护、可审计合规与统一接口下的可复现评测。应用已覆盖心血管、肝肾、呼吸、神经与肿瘤的介入与手术规划、器械参数共设计、个体化用药与康复、远程随访与虚拟临床试验。以心血管为例，可支撑经导管主动脉瓣置换术（TAVR）与再同步化方案比选，预测射血分数与再入院风险，实现患者与植入物的在体匹配与仿真。随着高分辨率影像与可穿戴普及、生成式模型与科学计算融合加深以及医院信息化和隐私计算完善，多中心试点与原型系统加速推进，监管与标准对可信性、可解释性与数据安全的要求同步提升。未来将依托高保真器官基础模型与数字表型驱动的生成方法，结合物理一致性的扩散与流式生成、卡尔曼与粒子同化、具覆盖保证的校准与不确定性、从全阶到降阶的蒸馏与边云协同，在联邦学习与差分隐私框架下实现多中心共建与面向医疗器械软件的可审计流程，并与机器人、智慧手术、仿生材料和药物动力学模型深度融合，拓展从个体医疗到群体健康管理与

虚拟临床研究的空间。

### （10）抗体偶联降解剂技术

抗体偶联降解剂（degrader-antibody conjugates, DAC）技术是一类新兴的靶向蛋白降解技术，通过将小分子降解剂（如 PROTAC 或分子胶）与单克隆抗体偶联，实现对特定细胞或组织内致病蛋白的精准靶向降解。DAC 技术不仅保留了抗体的高特异性识别能力，还引入了蛋白质降解机制，从而在疾病相关蛋白的选择性调控上展现出独特优势。DAC 技术的核心在于高效连接抗体与降解剂，并确保在体内环境下保持稳定和活性。关键挑战包括：如何优化抗体与降解剂的偶联方式以避免活性丧失；如何提升降解剂在靶细胞内的释放效率。此外，DAC 需要在药代动力学（PK）与药效学（PD）之间实现平衡，以确保既能高效到达靶点，又能最大限度降低非特异性毒性。随着靶向蛋白降解技术的快速发展，DAC 在肿瘤和自身免疫疾病等领域展现了广阔的应用潜力。在肿瘤治疗中，DAC 可突破传统抗体药物无法应对的“难成药靶点”，通过精准降解肿瘤驱动蛋白实现疗效提升；在自身免疫疾病中，DAC 有望通过靶向降解炎症驱动蛋白为患者提供新的治疗手段。目前，DAC 技术仍处于早期研发和临床前验证阶段，但已引起全球范围内学术界和产业界的高度关注。欧美多家生物医药公司已启动 DAC 平台建设和管线布局，部分候选药物进入动物实验与早期临床。未来 DAC 的发展将集中于以下方向：① 偶联化学与连接子优化，提升稳定性与选择性，确保降解剂在目标细胞内有效释放；② 靶点拓展，解决“难成药”问题；③ 多学科融合，推动智能化 DAC 平台建设；④ 临床应用推进，推动 DAC 从概念验证走向疾病治疗。随着技术突破，DAC 有望成为继抗体偶联药物（ADC）之后的又一类颠覆性生物药物。

## 9.2.2 Top 3 工程开发前沿重点解读

### 9.2.2.1 无创脑机接口技术

无创脑机接口（BCI）是一种通过外部传感器采集大脑信号，实现大脑与外部设备交互的技术，其核心特点在于无须开颅植入电极，而从外部搭建一条“脑-机-肌”环路，通过头皮表面采集到的大脑信号，了解神经元活动，解码大脑意图，并将其转化为控制指令。

自 1924 年德国医生 Hans Berger 记录下人类的第一条脑电波以来，脑机接口技术如今在医疗、教育、娱乐、工业、建筑、管理、特种等诸多领域有着广泛的应用。

在医疗领域，脑机接口在康复、麻醉、神经重症、精神疾病、听觉、视觉等方面有着广泛的应用，覆盖了“监测—诊断—治疗”全周期链条。在康复方面，天津大学神经工程团队于 2014 年最早提出了“神工”机器人的概念，即通过无创脑机接口技术，加速偏瘫患者康复进程，并实现意念打字、站立行走等功能；在神经重症及退行性脑疾病方面，脑机接口技术可大大提升相关疾病的诊疗效率，例如可用于麻醉深度监测、昏迷患者促醒，可将脑积水诊断时间从 3 天缩短到 30 分钟，可提前预测脑卒中患者溶栓效果，可用于退行性脑疾病患者的认知与记忆加强等；在精神疾病方面，脑机接口技术为抑郁、自闭、多动等情绪性疾病的客观诊断提供了精准的方式；

此外,近年来,脑机接口在睡眠监测与调控、闭环人工耳蜗设计、青光眼与白内障等眼科疾病的早诊方面都展现出了巨大的潜力,为健康中国建设注入强劲新质生产力。

在教育和娱乐领域,脑机接口近年来在注意力集中、疲劳与警觉度监测、记忆加强、上课绩效评估等方面助力现代教育方式的变革;脑控游戏以及虚拟现实交互相关技术也越来越多地出现在公众视野中。

近年来,随着脑机接口技术的发展,建筑及管理领域涌现出了“神经建筑学”“神经管理学”“神经决策学”“神经经济学”“神经社会学”等新兴学科,通过无创脑机接口技术探索建筑环境如何影响人类的大脑功能、行为、认知和心理,运用神经科学技术研究管理和决策行为等国际新兴前沿问题。

脑机接口是一项完整覆盖“四个面向”的颠覆性技术,其在特种领域的应用受到诸多国家的关注。2016年,天津大学搭建了全球首套在轨脑机交互系统,如今,脑机接口技术为快速视听、脑机交互、脑机智能、设备操控等提供了底层的技术支撑手段。

面向未来,孪生脑及片上脑机接口技术的发展将是前沿神经科学、人工脑机智能复合体的下一个方向。

近年来,无创脑机接口技术国际竞争异常激烈,美国、欧洲、韩国、日本、澳大利亚等国家和地区相继出台支撑政策。DARPA自20世纪90年代末便将脑机接口列为颠覆性战略技术,提供长期持续性支持。美国商务部自2018年起逐步加强对脑机接口相关技术的出口管制。此外,在业界,Neuralink、Facebook、BrainGate等企业均将脑机接口相关技术及产品的开发作为其主要发展方向。2025年6月,Neuralink公司的脑植入设备进入临床试验阶段,并在最新一轮融资中筹集了6.5亿美元。

相比而言,我国脑机接口技术起步较晚、投入有限,但也取得了突破性的进展。2024年,天津大学率先设立全国首个脑机接口专业方向,培养领域急需的卓越医工融合交叉人才;2025年3月,国家医疗保障局为脑机接口医疗服务价格单独立项,使脑机接口医疗收费有规可依;2025年4月,全国首个脑机接口综合临床实验病区启动;2025年7月,工业和信息化部、国家发展和改革委员会、教育部、国家卫生健康委员会、国务院国有资产监督管理委员会、中国科学院、国家药品监督管理局发布《关于推动脑机接口产业创新发展的实施意见》;2025年9月,全国首个脑机接口专用检测平台在天津设立,为推动脑机接口产业高质量发展、加快形成新质生产力注入强劲动力。

当前,无创脑机接口主要朝着更便携、更精准、更稳定、更高效的方向发展,主要研究方向覆盖“电极—芯片—算法—装备”全链条关键技术,包括:①新型神经信号感知理论与检测方法;②多模态融合及信息采集与处理技术;③新一代高通量脑机交互关键技术;④闭环神经精准调控技术;⑤人工脑机智能复合体技术;⑥无创脑机接口技术应用转化。

截至2024年,“无创脑机接口技术”前沿方向的核心专利共1937件,产出数量较多的国家是中国、美国和印度(表9.11),其中,中国的专利占比达到了73.21%,在专利数量方面居于首位,是该工程开发前沿的重点研究国家之一;从主要国家间的合作网络来看,美国与日本、

加拿大、韩国、中国之间，以及加拿大与中国之间存在合作关系（图 9.10）。核心专利产出数量排名前列的机构是天津大学、西安交通大学、华南理工大学（表 9.12）；主要机构之间尚无合作关系。

表 9.11 “无创脑机接口技术”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	中国	1 418	73.21	4 453	46.26	3.14
2	美国	164	8.47	3 043	31.62	18.55
3	印度	129	6.66	31	0.32	0.24
4	韩国	81	4.18	351	3.65	4.33
5	加拿大	19	0.98	566	5.88	29.79
6	日本	19	0.98	313	3.25	16.47
7	澳大利亚	13	0.67	36	0.37	2.77
8	俄罗斯	11	0.57	25	0.26	2.27
9	以色列	7	0.36	276	2.87	39.43
10	德国	7	0.36	35	0.36	5.00

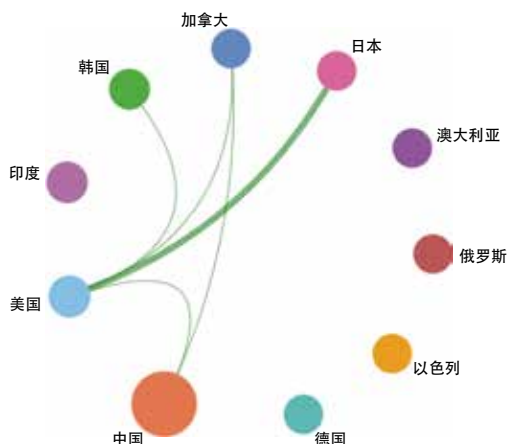


图 9.10 “无创脑机接口技术”工程开发前沿主要国家间的合作网络

现阶段是我国脑机接口领域加速产业化进程的重要机遇期，我们面临的瓶颈为：① 缺乏健全的技术链、完整的人才链，导致产业化能力较弱；② 重大项目数量少，支持力度有限，导致对原始创新和重大应用的关注不足；③ 缺乏全面一体化的脑机接口产业布局，导致场景过小过窄、转化效益不突出。

针对上述核心瓶颈，未来无创脑机接口需要汇聚各方资源，打造协同创新的无创脑机接口高水平产业转化平台。未来趋势（图 9.11）如下：

1) 技术突破：无创脑机接口“电极—芯片—算法—装备”全链条核心技术的前沿突破与开发，如高质量、稳定的头皮干电极，以及便携式、头环式、入耳式脑电采集设备；更精准的高空间分辨率神经调控技术；更高效的 AI 模型与数据分析算法；更自然的 BCI 人机交互范式与交互评估新指标；多模态监测技术及无线传输技术的开发等。

表 9.12 “无创脑机接口技术”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	天津大学	81	4.18	456	4.74	5.63
2	西安交通大学	47	2.43	257	2.67	5.47
3	华南理工大学	45	2.32	246	2.56	5.47
4	杭州电子科技大学	44	2.27	219	2.28	4.98
5	清华大学	29	1.50	48	0.50	1.66
6	韩国大学研究与商业基金会	26	1.34	200	2.08	7.69
7	重庆邮电大学	26	1.34	114	1.18	4.38
8	西北工业大学	24	1.24	48	0.50	2.00
9	国防科技大学	24	1.24	40	0.42	1.67
10	浙江大学	23	1.19	118	1.23	5.13

2) 伦理与安全规范：患者和用户对 BCI 技术的接受度、数据隐私与伦理、全链路加密技术的开发、安全性与生物相容性等问题。

3) 人才培养：截至 2024 年，全国有 200 余家单位开展脑机接口业务，据预估，到 2030 年，我国脑机接口领域人才缺口将达到 20 万人，建立相关脑机接口专业刻不容缓。

4) 现代化产业体系建设：无创脑机接口“产-学-研-医-管”一体化平台的建设；无创 BCI 专用检测平台以及中试、小试平台建设；相关政府政策持续性支持与关注；相关标准、法规和指南的制定与完善；医保目录的合理定价等。

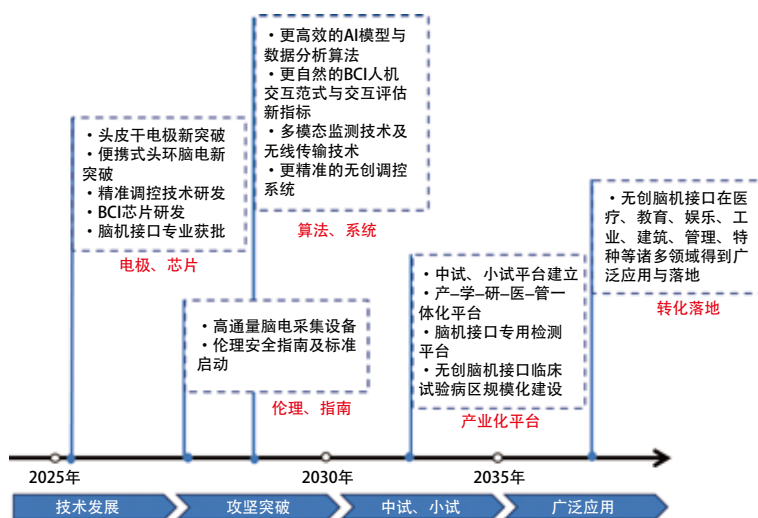


图 9.11 “无创脑机接口技术”工程开发前沿的发展路线

### 9.2.2.2 中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术

中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术可概括为凭借数字化手段实现四诊、经络、体质

及辨证论治核心要素等表征客观化与标准化的规范过程，通过 AI 技术揭示中医药原理与现代科学机制之间的关联，提升中医药理论的外推性。中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术相结合，系统性地构建一套覆盖“感知—认知—决策—服务”全流程的数智中医诊疗关键技术体系，可重构中医药传承范式，驱动中医药创新发展。20 世纪 70 年代开始，中医智能化领域侧重于开展专家经验知识和诊疗规则研究，处于知识与经验推理阶段。进入 20 世纪 90 年代后，研究人员将传统机器学习方法应用于中医诊断流程改进与诊疗规律发现，本体数据库和知识图谱开始应用。随着深度学习方法的引入，其与图像智能识别技术结合，研究重点转向中医表征的客观化采集，四诊、体质与经络等诊疗设备研发取得快速进展。如今，AI 技术已融入中医药传承创新发展全链条各环节。然而，中医数据要素的价值仍未充分释放，AI 技术在中医辅助诊疗方面有较大探索空间。

中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术拟解决的重要问题包括：

1) 开放优质的大规模中医标准数据资源匮乏：在数据采集方面主要表现为中医表征数据采集标准化不足、多源异构信息融合困难及数据质量参差不齐；在数据集成方面主要表现为现有中医辅助诊疗研究样本量小、病种单一，“数据孤岛”现象突出，专病数据库及可信数据空间建设滞后，支撑 AI 模型充分训练的能力有限。

2) 智能模型与中医理论的逻辑适配度低：现有 AI 模型方法设计难以复现中医理论的核心思维，无法模拟“理—法—方—药”的连贯逻辑，推理过程的可解释性缺失，进而衍生出 AI 模型及相应决策的临床信任问题，导致其应用场景受限。

3) 中医辅助诊疗决策的服务能力与产业转化能力不足：在临床转化方面，当前利用 AI 技术解析辨证论治的现代科学内涵已取得示范性研究进展，但其临床验证与循证评价体系尚未完善；在核心技术方面，中西医表征多模态协同识别、智能传感技术以及模型性能仍有待提升；在产业环境方面，各地域数字基础设施布局不均衡、智能设备市场准入政策不完善等因素，共同制约着基层医疗服务能力提升与产业转化落地。

对中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术实际应用有关键影响的分支领域包括：① 构建中医临床数据标准化与质控体系，形成人工智能高质量中医表征数据集；② 研发融合中医理论的智能诊疗模型；③ 发展数字孪生与虚拟诊疗等创新技术；④ 提升中医辅助诊疗装备的精度和使用性能；⑤ 建立基层中医药数智化服务体系与应用生态。

截至 2024 年，“中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术”前沿方向的核心专利产出前三名的国家为中国、韩国和美国（表 9.13）；中国与加拿大之间存在合作关系（图 9.12）。核心专利产出数量排名前列的机构是平安科技（深圳）有限公司、上海中医药大学附属龙华医院与中国中医科学院广安门医院（表 9.14）；中国中医科学院广安门医院与中国中医科学院中医药信息研究所存在合作关系（图 9.13）。

中医数字化表征与 AI 辅助诊疗技术的融合，标志着中医药学正经历从经验传承向数据驱动的历史性转型，不仅是对传统诊疗范式的技术革新，更是对中医理论本体的深度挖掘与现代化诠释。未来发展的核心在于构建“数智中医”新模式，需开展的重点研究（图 9.14）包括：

表 9.13 “中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术”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	中国	3 172	98.91	4 499	99.03	1.42
2	韩国	9	0.28	16	0.35	1.78
3	美国	8	0.25	20	0.44	2.50
4	日本	8	0.25	4	0.09	0.50
5	印度	4	0.12	2	0.04	0.50
6	俄罗斯	2	0.06	0	0.00	0.00
7	加拿大	1	0.03	7	0.15	7.00
8	以色列	1	0.03	2	0.04	2.00
9	澳大利亚	1	0.03	0	0.00	0.00
10	丹麦	1	0.03	0	0.00	0.00

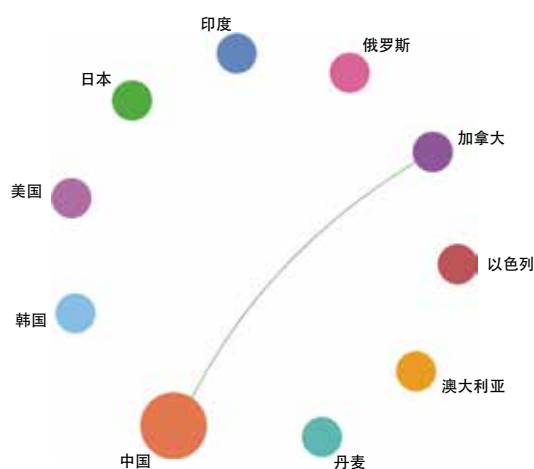


图 9.12 “中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术”工程开发前沿主要国家间的合作网络

表 9.14 “中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术”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	平安科技(深圳)有限公司	41	1.28	87	1.92	2.12
2	上海中医药大学附属龙华医院	35	1.09	67	1.47	1.91
3	中国中医科学院广安门医院	33	1.03	48	1.06	1.45
4	成都中医药大学	30	0.94	61	1.34	2.03
5	中国中医科学院中医药信息研究所	27	0.84	54	1.19	2.00
6	北京中医药大学	26	0.81	24	0.53	0.92
7	南京大经中医药信息技术有限公司	25	0.78	39	0.86	1.56
8	吾征智能技术(北京)有限公司	25	0.78	33	0.73	1.32
9	广州中医药大学	24	0.75	44	0.97	1.83
10	电子科技大学	21	0.65	109	2.40	5.19

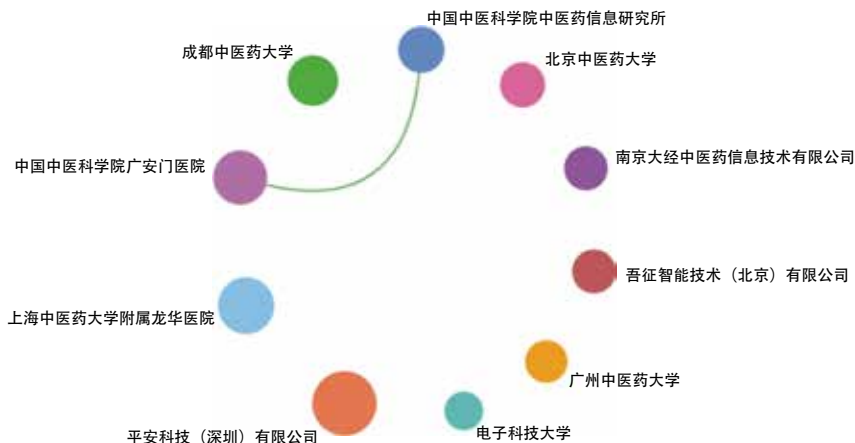


图 9.13 “中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术” 工程开发前沿主要机构间的合作网络

1) 构建优质开放共享的中医数据资源体系：在国家层面统筹规划下，系统构建高质量、可共享的大规模中医标准数据集、专病数据库及可信数据空间；建立中医特色表征数据采集与质量控制规范；研发多源异构数据融合与标注技术；逐步建立中医数据治理平台及其体制机制。

2) 构建中医知识图谱驱动的可解释模型：充分利用古籍、医案与名医经验等资源，构建契合中医理论与思维的中医辅助诊疗知识图谱，研制符合中医个体化诊疗规律的推理技术与算法模型。

3) 阐述中医诊疗的现代科学内涵：利用大数据分析和 AI 技术，挖掘中医表征与现代医学特征及其生物学基础之间的内在关联；通过多维度数据融合分析，阐释中医药诊疗的科学原理。

4) 建立临床循证与价值评价体系：针对中医 AI 辅助诊疗研究成果，开展临床真实性、有效性验证；推进构建循证与价值评价体系，为研究成果的临床准入和广泛应用提供科学依据。

5) 智能设备研发与基层适配性升级：推动中医智能诊疗技术与设备研发的标准化、规范化应用，提升其医疗与大健康场景适配性，推进中医药服务数字化升级与基层化推广。



图 9.14 “中医数字化表征与 AI 辅助中医诊疗技术” 工程开发前沿的发展路线

### 9.2.2.3 个体化 mRNA 肿瘤疫苗

个体化 mRNA 肿瘤疫苗是一种基于患者全外显子组及转录组数据的精准免疫疗法。通过 AI 和机器学习算法预测与筛选个体特异性肿瘤新抗原 (neoantigen)，再快速合成编码该抗原的 mRNA 序列，并借助递送系统在体内抗原递呈细胞中表达，从而诱导特异性 T 细胞应答，实现真正意义上“一人一方”的个体化治疗。mRNA 肿瘤疫苗作为肿瘤免疫治疗的新兴方向，在临床、研发及产业化层面均具有战略意义。在临床层面，其可在晚期联合治疗中改善生存质量，在术后辅助治疗中有望降低复发风险，其适用范围正拓展至癌前病变及高危人群的预防性干预，为将部分肿瘤转化为可长期管理的慢性疾病提供了可能性。在研发层面，该平台代表个体化精准医疗的落地，依托组学数据与人工智能技术，实现特异性抗原的高效识别、筛选与序列优化。在产业化层面，mRNA 疫苗推动 GMP 生产模式由“工艺放大”向“工艺缩小”转变，使小规模工业化生产仍可保持质量稳定，并实现生产批次间的快速切换，从而推动 GMP 生产向柔性化、集成化和自动化发展。

个体化 mRNA 肿瘤疫苗的发展可从个体化药物演进与 mRNA 平台成熟两条主线理解。最早的靶向治疗是基于基因突变或分子标志物，使肿瘤治疗进入分子分型时代；随后免疫检查点抑制剂的出现，将免疫标志物纳入个体化治疗的考量；进一步，细胞与基因治疗通过改造患者免疫系统接近“一人一药”。肽类、树突状细胞及 DNA 疫苗的探索则为个体化疫苗奠定了概念与技术基础。个体化 mRNA 药物的发展历程可分为技术储备、抗原预测算法进步、个体化疫苗的早期临床探索及新冠疫苗的成功验证，这一过程充分证明了该平台的可成药性和规模化生产能力。2022—2025 年，mRNA-4157/V940、BNT122 等候选疫苗在 II / III 期临床中展示出延缓肿瘤复发的潜力。截至 2025 年，mRNA 肿瘤疫苗的临床试验已涵盖黑色素瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、膀胱癌、结直肠癌以及胶质母细胞瘤等多种恶性肿瘤。上海交通大学医学院附属瑞金医院沈柏用团队在胰腺癌患者中探索疫苗作为一线治疗预防术后复发的可能性。结果显示，疫苗具有良好的安全性和耐受性，可诱导多克隆 T 细胞应答，并呈现降低复发风险的趋势；在多线治疗失败的晚期实体瘤患者中，疫苗能够延长整体生存期和无进展生存期。展望 2030 年，全球首款个体化 mRNA 肿瘤疫苗有望获批上市，从而推动精准免疫治疗真正落地。

个体化 mRNA 肿瘤疫苗的研究目前主要集中于临床策略优化、抗原筛选与序列设计、递送体系改进及生产工艺开发。在临床层面，重点在于通过联合疗法提升患者总生存期和无进展生存期，并深入解析不同治疗组合策略的免疫学机制。在药物设计层面，核心是新抗原预测与筛选优化，结合高质量组学数据和免疫肽质谱等实验手段，不断迭代算法并提升特定人群的适配性；其中，高精度免疫肽质谱以及体外抗原呈递效率评估是关键技术，可为算法训练提供高质量实验数据，具有一定科学难度与技术门槛。mRNA 序列设计则强调元件优化与个体化抗原排列，AI 与机器学习在 mRNA 二级结构预测、翻译效率及免疫原性调控中发挥关键作用。递送体系的研究则聚焦新型阳离子脂质及纳米载体改良，以提升体内递送效率和表达稳定性。生产工艺方面，重点在于工艺缩小、全自动化模块化产线设计及 GMP 标准化，实现高通量、可控和一致性的个体化疫苗制备。

截至 2024 年，“个性化 mRNA 肿瘤疫苗”前沿方向的核心专利共 3 981 件，产出数量较多的国家是美国、中国和德国（表 9.15），其中美国的专利占比达到 47.80%，在专利数量方面居于首位，是该工程开发前沿的主要研究国家之一，中国目前处于总体跟跑、个别疾病领域并跑的态势；从主要国家间的合作网络来看，各个国家之间合作紧密（图 9.15）。核心专利产出数量排名前列的机构是莫德纳公司、翻译生物公司和宾夕法尼亚大学（表 9.16）；其中，宾夕法尼亚大学与得克萨斯大学存在合作关系（图 9.16）。

图 9.17 为“个性化 mRNA 肿瘤疫苗”工程开发前沿的发展路线。未来 5~10 年，个性化 mRNA 肿瘤疫苗有望在高风险实体瘤术后辅助治疗中实现突破，显著延长患者的无复发生存期和总生存期；在晚期患者中，通过联合用药策略改善生存质量；而在高危或癌前人群中，则有潜力作为预防性干预手段，降低肿瘤发生风险。疗效提升的关键在于药物设计的智能化与精准化——AI/ML 技术将发挥核心作用：一方面整合多组学数据，以提升新抗原识别的精准性；另一方面基于人群特异性算法优化 HLA 多态性适配，并在此基础上改进 mRNA 序列设计、模拟免疫应答过

表 9.15 “个性化 mRNA 肿瘤疫苗”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	1 903	47.80	11 502	68.83	6.04
2	中国	1 251	31.42	2 428	14.53	1.94
3	德国	155	3.89	1 029	6.16	6.64
4	韩国	145	3.64	183	1.10	1.26
5	英国	99	2.49	246	1.47	2.48
6	加拿大	93	2.34	581	3.48	6.25
7	日本	69	1.73	154	0.92	2.23
8	法国	56	1.41	184	1.10	3.29
9	比利时	53	1.33	171	1.02	3.23
10	瑞士	49	1.23	196	1.17	4.00

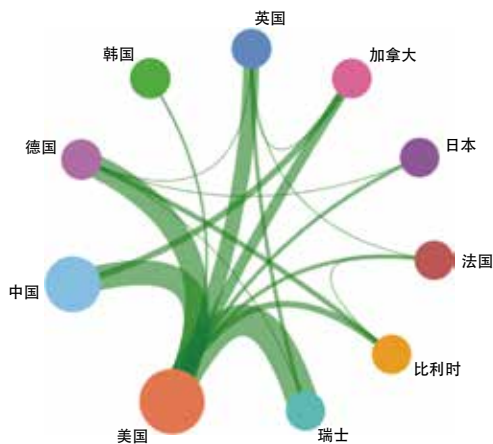


图 9.15 “个性化 mRNA 肿瘤疫苗”工程开发前沿主要国家间的合作网络

表 9.16 “个性化 mRNA 肿瘤疫苗”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	莫德纳公司	164	4.12	3 297	19.73	20.10
2	翻译生物公司	81	2.03	800	4.79	9.88
3	宾夕法尼亚大学	58	1.46	147	0.88	2.53
4	拜恩泰科欧洲股份公司	57	1.43	242	1.45	4.25
5	麻省理工学院	41	1.03	645	3.86	15.73
6	英特利亚治疗公司	38	0.95	639	3.82	16.82
7	旗舰先锋创新七号有限责任公司	35	0.88	284	1.70	8.11
8	得克萨斯大学	34	0.85	302	1.81	8.88
9	加利福尼亚大学	33	0.83	97	0.58	2.94
10	中国药科大学	31	0.78	58	0.35	1.87

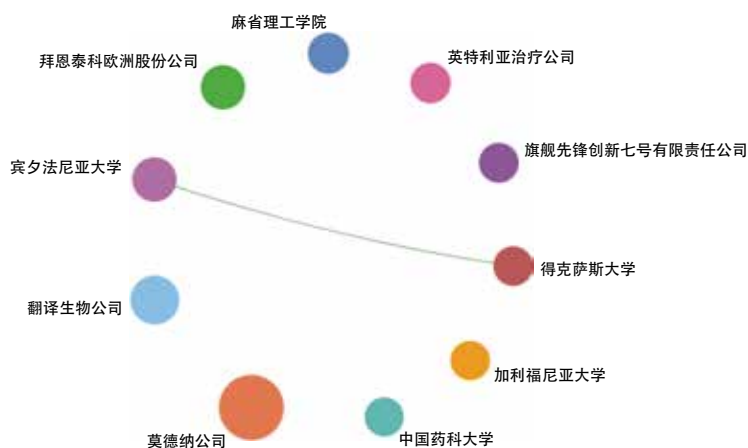


图 9.16 “个性化 mRNA 肿瘤疫苗”工程开发前沿主要机构间的合作网络

程,从而实现药物设计从“抗原数量堆积”到“抗原质量驱动”的转变。同时,发展具有自主知识产权的靶向脂质纳米载体系统来提升递送效率与表达稳定性; mRNA 分子结构的优化,自复制、环状 mRNA 等新型平台的探索,也有望进一步提升免疫原性和治疗效果。随着 I~ III 期临床到上市后 IV 期研究的推进,长期积累的真实世界数据将持续反哺算法与模型,推动形成“设计—验证—迭代”的闭环研发体系。

医院在个性化 mRNA 疫苗的临床转化中扮演着关键枢纽角色,承担样本采集、多组学分析、免疫监测与数据反馈等任务,并推动个性化免疫疗法逐步纳入常规肿瘤管理流程,使癌症向慢性病防治迈进。然而,医院在数据合规共享、跨机构标准化以及快速“检测—制备—给药”流程整合等方面仍面临挑战,其高效协同能力是个性化治疗落地的重要保障。

在生产环节,小规模、模块化、自动化的产线技术为 RNA 体外转录、纯化、制剂与封装提供了高可控性与高通量基础,结合在线质量监控与 GMP 标准化体系,可满足多批次快速定制需求。



图 9.17 “个性化 mRNA 肿瘤疫苗” 工程开发前沿的发展路线

未来生产将更注重成本控制与灵活性，需在个性化定制与标准化流程之间取得平衡。此外，监管层面的体系创新同样不可或缺，针对个性化、快速迭代的创新药物研发需要新的更加灵活的评审机制，不仅要提升监管人员对 AI 辅助药物设计等前沿技术的理解，还需要通过早期沟通机制明确关键质量属性与安全标准。同时，还要引入灵活适应性策略、实时数据追踪及基于风险的动态评价，建设全链路数据追溯与跨境监管协作框架。在支持个性化治疗的同时提炼共性标准，以实现精准性与规范性的平衡。

综上，个性化 mRNA 肿瘤疫苗的发展将依托 AI 驱动的抗原优化、闭环临床反馈、创新递送系统与柔性生产体系的协同进步，逐步实现从治疗到预防的全链条拓展。医院、企业与监管三方的高效联动，是推动“一人一策”精准免疫治疗真正走向临床的核心动力。

## 领域课题组成员

领域课题组组长：陈赛娟 张伯礼

院士专家组：

黄晓军 梁廷波 赵明辉 胡豫 朱景德 江涛 钦伦秀 董念国 冯世庆 雷光华  
林天歆 赵国光 徐万海 季加孚 姜辉 夏宁邵 李颖 王超龙 胡志斌 阚海东  
尹遵栋 吴晨 詹思延 陈士林 吕爱平 杜冠华 陈伟 刘剑峰 杜洋 杨胜勇

青年专家组：

姚海强 张贝贝 熊兴江 梁凯 齐瑞群 周华强 纳飞飞 易树华 李文斌 吴芳

周必琪 谭云 蒋琳加 张勇 周静 栾晓东 余山河 庄友文 刘潇 郑健青  
罗鹏

**工作组:**

丁宁 赵西路 奚晓东 严晓昱 陈银银 周洲 任鹏宇 黄雯韬

**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

**报告执笔组:**

陈赛娟 程雯艳 赵丽华 陈宝儿 余山河 魏红江 刘军 许捷 任鹏宇 马欢  
阚海东 孙伟 蒋岚 明东 刘秀云 仝小林 赵林华 李晓东 王振宇 赵宇平  
周雪忠 文天才 鲍婷婷 沈柏用 王蔚 王新景 梅恒 贺永 刘清坤 黄雯韬  
梁廷波 沈艺南 陈佳 骆功宁 饶燊

