

DOI: 10.13376/j.cblls/2023002

文章编号: 1004-0374(2023)01-0002-07



徐萍, 研究员, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心战略情报部主任, 硕士研究生导师。主要从事生命科学与生物技术领域战略情报研究。

获长三角地区科技情报优秀工作者称号, 华东、上海市科技情报成果奖一等奖、二等奖。主持国家自然科学基金、科技部、上海市软科学课题、中科院相关项目多项, 近三年来发表文章 9 篇, 参编专著 3 部, 撰写调研报告多个, 相关专报获领导批示。

2022年生命健康领域科技发展态势

徐萍*, 王玥, 许丽, 李祯祺, 施慧琳, 杨若南, 李伟, 靳晨琦

(中国科学院上海营养与健康研究所, 中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031)

摘要: 该文系统分析了各国的科技规划, 总结了生命健康领域的战略与布局重点。分析发现, 提高关键技术竞争力, 强化科技主权成为科技战略的重点。2022 年度, 全球主要国家(地区)出台了多个生命健康科技规划, 足见对该领域的重视; 为了推动科技创新发展, 多个国家成立了新的研究资助机构, 并已开始运行。该文也从认识与解析生命、改造生命、模拟生命等角度, 系统回顾了生命健康领域重点与前沿方向的发展趋势与突破性成果。2022 年, 生命健康领域创新活跃, 多个细分领域取得突破性进展, 并不断产生新的前沿方向, 整体领域呈现从点的突破到系统性突破态势。最后, 该文展望了生命健康科技发展前景。

关键词: 生命健康; 战略与规划; 发展态势; 人工智能

中图分类号: Q-1; R-1

文献标志码: A

Development trend of life and health science in 2022

XU Ping*, WANG Yue, XU Li, LI Zhen-Qi, SHI Hui-Lin, YANG Ruo-Nan, LI Wei, JIN Chen-Qi

(Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: This paper systematically analyzes the national sci-tech planning of various countries, and summarizes the strategies and priorities in the field of life and health science. Based on the analysis, it finds that improving the competitiveness of key technologies and strengthening the sovereignty of science and technology have become the key point of the sci-tech strategy. In 2022, many countries have issued sci-tech planning of life and health science, which shows the great emphasis on this field. In the meanwhile, in order to promote the innovative development of science and technology, many countries have established and operated new research funding institutions. From the

收稿日期: 2023-01-13; 修回日期: 2023-01-17

基金项目: 中国科学院重点部署项目“生命与健康战略研究”(KJZD-SW-L09); 中国科学院文献情报能力建设专项子课题“生命与健康领域科技态势战略研判”

*通信作者: E-mail: xuping@sinh.ac.cn

perspective of understanding and analyzing life, as well as modifying and imitating life, this paper also systematically reviews the development trend and breakthrough achievements of the key and frontier directions in the field of life and health. In 2022, the innovation in the field of life and health is active, making great breakthrough in several segments as well as constantly generating new frontier directions, which shows a trend from point breakthrough to system breakthrough. Finally, the paper looks forward to the future development prospects of life and health science.

Key words: life and health science; strategy and planning; development trend; artificial intelligence

生命健康科技是全球科学和技术竞争的重要领域之一, 各国(地区)都在积极布局生命健康领域的科技战略, 相关研究机构、企业积极投资开发生命健康领域新技术。大数据与人工智能的融合驱动、学科的深度会聚、技术的突飞猛进、大科学大团队的组织模式正推动生命健康科技变革性发展, 研究尺度和深度进一步拓宽, 全生命周期、全系统研究愈加深入, 数字化、系统化、工程化趋势明显, 推动全生命周期健康管理广泛融入生活。

1 主要国家(地区)生命健康领域战略规划与政策

2022年, 世界主要国家在生命健康领域的规划政策举措聚焦在三个方面。

一是提高关键技术竞争力, 强化科技主权。美国2022年新版《关键和新兴技术国家战略》清单关注了生物技术6个核心子领域, 包括核酸和蛋白质合成, 基因组和蛋白质工程, 功能表型研究的多组学和其他生物计量学、生物信息学、预测建模和分析工具, 多细胞系统工程, 病毒和病毒传递系统的工程设计, 生物制造和生物加工技术。俄罗斯加大力度发展国产科学仪器以替代外国进口仪器和设备, 并向俄罗斯制药公司提供资助以建设重要药物标准样品库。韩国发布《国家战略技术培育方案》, 重点培育包括生物在内的十二项国家战略技术, 以提高技术主权水平。

二是发布未来发展战略和计划, 以及专项规划, 大力支持生命健康科技发展。美国国立卫生研究院(NIH)继续支持癌症登月计划、精准医学计划、脑科学计划发布了“国家生物技术和生物制造计划”, 推动生物技术创新; 启动《国家生物防御战略和实施计划: 应对生物威胁、加强大流行病防范和实现全球卫生安全》, 政府五年内拨款约880亿美元的强制性资金支持生物防御, 保护美国免受新一轮大流行病及其他生物威胁发生的影响。欧盟“地平线欧洲(Horizon Europe)”计划2021~2022年工作计

划继续推进六大健康目标实施; 英国政府进一步通过投资强化对新药、设备和诊断产品研发和制造的支持力度; 日本内阁发布“2022年综合创新战略”, 继续将生物技术、健康与医药作为战略优先领域进行支持, 并进一步推进全基因组分析计划进入“疑难病症全基因组解析”阶段; 韩国发布了“生物健康产业创新战略”, 为提升生物健康产业竞争力提出应对措施。澳大利亚政府宣布投入63亿澳元, 用于医学研究未来基金(MRFF)第二个十年投资计划, 涵盖医疗技术、研究任务、研究人员和研究转化四个主题, 同时澳大利亚也发布了《澳大利亚的生物技术—健康和医学战略计划》, 概述当前形势、识别问题和挑战, 提出发展澳大利亚生物技术生态系统三大支柱的长期举措。

三是为了推动科技创新发展, 新成立的相关研究资助机构已开始运行。美国NIH高级健康研究计划局(ARPA-H)确定了2023财年预算资助重点; 在欧盟创新药物计划(IMI)基础上新建的欧盟创新健康计划(IHI)发布了“战略研究与创新议程”; 法国成立的健康产业战略委员会制定了“法国健康创新2030计划”; 德国计划成立技术转移与创新机构和技术转移基金, 加强应用研究和技术转移。此外, 2022年, 韩国生命研究所(KRIBB)提出专注于先进生物技术的提案, 提议运营韩国先进生物技术研究支持小组(ARPA-B), 用于先进生物技术领域的研发。

2 重点领域进展与趋势

生命健康领域创新活跃, 多个细分领域取得突破性进展, 并不断产生新的研究前沿, 整体领域呈现从点的突破到系统性突破态势。

2.1 生命的认识与解析更加深入和系统

生命组学、单细胞技术、人工智能以及超分辨率成像等技术的大发展推动了分子、细胞、器官、个体等多层次研究深度和广度的快速拓展, 促进人类更加全面深入地认识和解析生物体这一复杂系统。

2.1.1 生命组学技术不断革新, 为更好地认识和解析生命奠定基础

三代测序技术的长读长特点在端粒到端粒、无缺口高质量基因组图谱的绘制中发挥关键作用, 端粒到端粒联盟构建了有史以来最完整的人类基因组序列 T2T-CHM13。

空间组学快速发展, 继空间转录组学技术被 *Nature Methods* 评为 2020 年年度技术之后, 空间多组学技术入选 *Nature* 2022 年值得关注的 7 大年度技术之一。2022 年, 聚合酶克隆索引文库测序技术 (polony-indexed library-sequencing, Pixel-seq) 创新开启单细胞或亚细胞水平空间转录组学研究的变革, 实现高效率、高空间分辨率、低成本的空间测序, 组蛋白修饰分析技术——空间靶向剪切及标记技术 (spatial-cleavage under targets and tagmentation, Spatial-CUT&Tag) 和染色质可及性分析技术——空间染色质转座酶可及性测序技术 (spatial-assay for transposase-accessible chromatin using sequencing, Spatial-ATAC-seq) 的突破实现了发育和疾病相关表观调控的空间映射, 新空间蛋白质组技术——基于有机溶剂的器官三维透明成像质谱分析技术 (three-dimensional imaging of solvent-cleared organs profiled by mass spectrometry, DISCO-MS) 的开发还推动空间组学分析从二维向三维发展。研究人员还利用大视场、超高分辨率空间增强分辨率组学测序技术 (spatial enhanced resolution omics sequencing, Stereo-seq) 绘制了小鼠、斑马鱼、果蝇的发育时空图谱, 从时间和空间维度上对发育过程中的基因和细胞变化过程进行超高精度解析^[1], 并构建了首个蝶螈脑再生时空图谱^[2]。

单细胞测序的技术进步为在时间维度上更好地理解生命过程的动态变化提供了强有力的手段, 瑞士洛桑联邦理工学院等机构首创的活细胞转录组测序技术 Live-seq 实现了对活细胞基因表达的连续观测^[3]。

细胞图谱绘制从聚焦单个器官组织向整合多个器官组织的泛组织水平迈进, 起始于 2016 年的“人类细胞图谱计划”于 2022 年发布重大成果, 构建了迄今为止最为全面的人体泛组织细胞图谱, 为人类健康和疾病提供了生物学新见解^[4]。深圳华大生命科学研究院主导, 多国科学家合作完成了首个非人灵长类动物 (猕猴) 全身器官细胞图谱^[5], 也从泛组织水平全面分析了不同组织器官的细胞组成及其分子特征。

2.1.2 人工智能的生物分子结构预测与设计能力不断增强

“创造性人工智能的快速发展”是 *Science* 评选的 2022 年度十大突破之一。研究人员现已能够利用人工智能预测或设计出蛋白质已有或全新的结构, 应用于疫苗等多个领域。继 AlphaFold2 和 RoseTTAFold 预测蛋白质结构取得突破后, 蛋白质结构预测平台 ColabFold 开发了与上述两者相结合的同源搜索, 将搜索速度提高了 40~60 倍; 脸书 (Facebook) 旗下 META AI 公司所开发出的 ESMFold 通过简化训练模型和强化训练参数, 高效、准确地预测出 6 亿多种难以表征的宏基因组蛋白^[6]。此外, 利用人工智能技术还实现了预测人类核孔复合体的亚细胞结构、生成氨基酸序列、设计功能蛋白质等方向的突破。我国基于可预测稳定突变位点的 3D 自监督学习的卷积神经网络 MutCompute 框架, 成功预测出目前最优秀的聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 水解酶^[7]。

2.1.3 超分辨率成像向高清、三维、实时、高效方向推进, 赋能生命认识与解析

通过升级超分辨硬件、探针及其标记方法和数据处理算法, 单分子及超高分辨率显微成像技术不断突破分辨率、时空性、活体细胞、成像效率等方面的限制。在哺乳动物组织中鉴定药物结合靶标位点的透明辅助组织点击化学法、在超分辨率下实现细胞和组织的扩张显示技术 (expansion revealing)、CRISPR 介导的荧光原位杂交放大器 (CRISPR FISHer) 系统、用于纳米级拓扑结构成像的点累积成像系统 DNA-PAINT、对大脑信号传播进行毫秒级无创跟踪的新型磁共振成像技术等成果相继面世。与此同时, 以 Omnipose 等为代表的深度神经网络图像分割算法成功研发能够应对显微镜图像定量分析所带来的巨大挑战。我国首次利用人工智能四维重建技术^[8]提升了时间分辨冷冻电镜的分析精度, 并提出了深度学习显微成像技术框架^[9], 实现了当前国际最快、成像时程最长的活体细胞成像。

2.2 改造与模拟生物的能力不断增强, 造福人类和社会

基因编辑技术、合成生物学、脑-机接口等技术的发展提高了人类改造、合成、仿生、再生生物的能力, 为健康维护提供更多方案。

2.2.1 基因编辑技术快速迭代升级, 临床试验效果积极

基因编辑技术持续迭代, 技术更高效、更安全,

操作更简单、更灵活。“先导编辑”技术持续优化,实现了完整长片段基因的精确删除、置换或插入,甚至多个基因位点的同步编辑。线粒体 A-G 碱基转换编辑器、人类胚胎中线粒体 C-T 碱基转换的突破,则扩展了线粒体基因编辑的范围;新型 CRISPR 系统 Cas12a2 可在切割靶标 RNA 的同时,降解细胞中的其他 ssRNA、ssDNA 和 dsDNA,从而限制病毒复制,可进一步改造开发为高灵敏 CRISPR 诊断工具。在应用方面,研究人员首次实现了哺乳动物完整染色体的可编程连接,创建出具有全新核型的小鼠^[10]。同时,多项临床试验取得积极结果,截至 2022 年 12 月,全球已开展了 77 项基因编辑疗法临床试验。其中,CRISPR Therapeutics 公司研发的 exa-cel 成为首个进入 III 期临床试验的基因编辑疗法^[11],已获美国食品药品监督管理局 (FDA) 快速通道和孤儿药资格认定,进入上市申请阶段。首个体内基因编辑药物 NTLA-2001 也完成了 I 期临床试验^[12]; PACT Pharma 公司开展的全球首款基因编辑 TCR-T 疗法公布 I 期临床试验数据^[13],证实其安全性,并实现特异性靶向杀伤肿瘤。

2.2.2 脑科学、类脑智能及脑-机接口技术迅速突破

毫秒级时间分辨率下的神经元活动直接成像技术 (direct imaging of neuronal activity, DIANA)、基于内源性 RNA 编辑酶的细胞 RNA “读取器” (cell access through RNA sensing by endogenous ADAR, CellREADR)^[14] 等技术的开发,可促进对人脑细胞和神经网络的深度研究;记忆存放与提取机制的解码、序列记忆在大脑中的存储机制的揭示、人脑发育图谱的绘制^[15]、人脑细胞基因活动变化图谱的揭示^[16]、国际上最大的小鼠全脑介观神经联接图谱数据库的构建^[17] 等成果,有力推动脑发育、神经回路及脑疾病发生机制探索,也为类脑智能的开发和深入研究高级认知功能奠定了基础。类脑智能向高效、便携、低功耗发展,如新开发的神经拟态芯片能耗降低至当下的千分之一。脑-机接口技术开始逐步走向成熟,如新一代植入脊柱的神经刺激装置帮助重度脊髓损伤患者迅速恢复运动功能^[18],进一步接近临床应用;多款无芯片、无电池、超薄、无线传感器的开发标志着下一代传感器向更小、更薄、更灵活发展。

2.2.3 合成生物学研究与应用水平不断提升

合成生物学作为使能技术突破不断。基于原核细胞的类真核合成细胞、超过 100 个菌株的合成肠道微生物群落等人工合成系统陆续被开发出来,基

于 DNA 折纸技术的纳米级旋转马达、可用于体内成像的基因编码传感器等技术也相继面世,不断夯实合成生物学的应用基础。在合成生物学与工程生物学的支撑下,医药产品的生产手段越发丰富。抗癌药物长春碱的前体分子、潜在抗生素黑莫他丁、潜在镇痛药物河豚毒素、抗糖尿病药物阿卡波糖、番木鳖碱等天然产物的生物合成途径均已构建完成,有望在此基础上建立规模化生产的细胞工厂。我国科学家还通过电催化结合生物合成的方式实现了二氧化碳的高效还原,并合成了葡萄糖和脂肪酸^[19];构建了高效生物合成类胡萝卜素的细胞工厂^[20] 等。

2.3 健康维护向精准化、个体化迈进,疾病防治手段更加多样化

干细胞与再生医学转化进程加速、精准医学研究路径不断推广,创新药物与新型疗法快速突破,以及智能诊疗应用不断拓宽,正逐步推动全生命周期健康管理目标的实现。

2.3.1 干细胞转化进程加速,类器官技术水平快速提升

在基础研究方面,化学小分子诱导技术领域取得系列突破,陆续实现了人类成体细胞转变为多能干细胞^[21]、小鼠多能干细胞转变为全能干细胞^[22]、大鼠心脏的原位再生^[23],以及红细胞向巨核细胞和血小板的转化^[24]。此外,在全能干细胞的构建方面,研究人员也陆续实现了人类 8 细胞期全能干细胞和小鼠 2 细胞期全能干细胞的构建。

在应用研究方面,干细胞衍生的胰腺细胞实现了无需免疫抑制剂治疗糖尿病,成为寻找胰岛素生成细胞替代品 20 年进程中的重要突破;干细胞结合基因疗法治疗渐冻症的疗效和安全性也获得初步证实。截至 2022 年,全球批准及上市的干细胞产品已累计达到 23 种。

类器官技术水平快速提升,人脑类器官实现在大鼠体内成熟,并与大鼠大脑建立连接;人工构建小鼠早期胚胎也获成功。在此基础上,类器官对组织器官生理、病理的模拟水平不断提升,如证实了干细胞衍生的胰岛与天然胰岛在功能、代谢和基因表达等方面的相似性;利用大脑类器官重现了人类大脑发育过程中的关键事件。

组织工程领域经过多年的发展,已经实现了在多种疾病治疗中的广泛应用。2022 年,科研人员进一步利用猪的胶原蛋白制成人工角膜,使失明或视力受损的患者恢复了视力;此外,科研人员还开发

出一种具有螺旋排列跳动心脏细胞的人类心室生物杂交模型,解决了复制心脏独特结构的瓶颈,朝着构建可用于移植的人类心脏目标更近了一步。异种器官移植在2021年掀起新一轮热潮,2022年研究进程进一步推进,美国科学家首次将基因编辑的猪心脏移植给心脏病患者,成功使其存活了8周。

2.3.2 精准医学体系逐渐形成,疾病精准防治方案快速推进

精准医学体系逐渐形成,大型人群队列不断升级,疾病精准分型研究持续突破,推动疾病精准防治方案的研发和推广。一方面,英国生物样本库(UK biobank)等大型队列资源平台持续迭代升级。另一方面,多器官^[25]、泛肿瘤^[26]、单细胞^[27]、多组学^[28]疾病特征谱的绘制为疾病精准分型及精准防治方案的开发奠定基础;而基于肿瘤免疫环境将不同肿瘤分为12种“免疫原型”的研究提供了疾病精准分型的新方式^[29]。新型疾病诊断技术不断出现并优化,如基于表观遗传学的液体活检技术细胞游离DNA片段的表观遗传表达推断(epigenetic expression inference from cell-free DNA-sequencing, EPIC-seq)技术、血浆核小体表型分析工具(epigenetics of plasmal isolated nucleosomes, EPINUC),能实现高灵敏度、高特异性的肿瘤检测、分型及伴随诊断。

2.3.3 新药创制领域,免疫疗法、新型疗法助推个体化精准治疗的实现

免疫检查点抑制剂疗法和免疫细胞疗法是当前癌症免疫疗法领域的重要热门方向。全球PD-1/L1抑制剂已有十余款产品上市,新型免疫检查点抑制剂的开发、适应症选择及多靶点联合成为重要研究方向。我国康方生物自主研发的全球首个PD-1/CTLA-4双特异性抗体卡度尼利获批上市;全球首款LAG-3抑制剂relatlimab获批上市,使LAG-3成为全球第四个有产品获批上市的免疫检查点。此外,以CAR-T为代表的免疫细胞疗法在血液肿瘤领域取得长期疗效验证;全球第六款、国内第二款CAR-T细胞疗法——南京传奇公司自主研发的cilta-cel获美国FDA批准上市。CAR-T针对实体瘤的治疗也正逐步取得进展,科济药业自主研发的CAR-T细胞疗法CT041开展了全球首个实体瘤疗法确证性II期临床试验;美国宾夕法尼亚大学开发的CAR-T疗法通过靶向前列腺特异性膜抗原(PSMA)可安全有效地治疗去势抵抗型前列腺癌。美国斯坦福大学开发的靶向双唾液酸神经节苷脂GD2的CAR-T细胞疗法可使H3K27M突变型弥漫

性中线胶质瘤患者显著受益。除肿瘤领域外,美国宾夕法尼亚大学通过向心衰小鼠体内注射编码CAR的mRNA,成功编码出瞬时抗纤维化CAR-T细胞,实现了小鼠心脏功能的修复。

基因治疗领域,全球当前已有多款产品获批,2022年7月,由美国PTC Therapeutics公司开发的药物Upstaza (eladocogene exuparvovec)获欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)上市许可,这是首个针对芳香族L-氨基酸脱羧酶(L-amino acid decarboxylase, AADC)缺乏症的基因疗法。随后8月,由BioMarin Pharmaceutical公司开发的药物ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec)获EMA有条件批准上市,成为全球首个针对血友病A的基因疗法。11月,全球首个血友病B基因治疗产品也成功获FDA批准上市,为UniQure/CSL Behring公司开发的药物etranacogene dezaparvovec (Etrana-Dez)。美国Vertex Pharmaceuticals公司和瑞士CRISPR Therapeutics公司联合开发的CRISPR基因编辑治疗产品exa-cel也进入上市申请阶段。RNA疗法领域,2022年,全球第5款siRNA药物vutrisiran先后获美国FDA和欧洲EMA批准上市。继新冠mRNA疫苗研发成功之后,美国宾夕法尼亚大学等开发出一种可编码所有已知20种甲型和乙型流感病毒亚型抗原的通用流感mRNA疫苗。

2.3.4 大数据与人工智能深度融合加速智能诊疗落地应用

大数据、人工智能与医疗深度融合,助力智能诊疗在多个应用场景落地应用,包括全生命周期健康管理、医院管理、药物研发等。迄今,美国FDA批准了300余个人工智能医疗器械,国内获批三类医疗器械注册证的人工智能辅助诊疗产品达到36个。手术机器人在微创或远程精细操作、获得细胞和分子信息的原位/在体表征,以及高精度开展靶向治疗等方向快速推进,自主机器人STAR、远程机器人系统相继被开发出来。我国开发的鸿鹄骨科手术机器人获得了美国FDA上市许可。人工智能推动新药研发多环节实现降本增效发展,至2022年6月,全球约有51个候选人工智能药物进入临床试验阶段,其中,有4个已进入临床III期[数据来源:智药局《全球进入临床I期的AI药物管线》统计表(统计日期:2015年1月1日-2022年6月20日)]。

3 未来展望与趋势

生命健康领域的科技创新与人类发展息息相

关,也是全球科技竞争的焦点之一,尤其是在新冠肺炎疫情暴发后,该领域受到了空前的重视,科技竞争进一步加剧。

当前,生命健康科技已经展现出新的发展趋势,并且这种趋势变化愈加明显,一是,学科融合交叉会聚愈发深入,不断产生颠覆性、变革性技术;二是,数据密集型科研范式已经广泛应用于生命健康科技研究中,数据驱动正在加速科学新发现;三是,新兴技术的出现和广泛渗透,加速生命健康科技研究速度;四是,生命健康科技已进入大数据、大平台、大发现时代,更需要大规模的组织模式,越来越多的科学研究以大科学计划的形式组织起来。这些趋势变化推动了生命健康科技成为创新最为活跃,发展最快的领域之一。在科技重点领域方面,需要大力发展人工智能、大数据、脑机接口、生命组学、合成生物学、基因编辑技术、3D打印、器官芯片等领域,以及这些领域与其他领域交叉形成的新方向,以期在高度竞争中开辟新领域、新赛道。在疾病防治方面,要大力发展精准医学,开发分子影像、基因诊断、液体活检等早诊技术,研发干细胞、细胞疗法、免疫疗法等新兴治疗手段,实现疾病的早发现、早干预、早治疗,以及“预防为主、关口前移”的健康防护目标。

未来,在政府支持和科研与产业人员的努力下,将有更多的变革性、突破性成果诞生,为健康维护和健康管理注入强大科技动力。各种科技突破将加速生命健康研究进程,生命认识和解析的能力不断提高,健康与疾病发生机制进一步清晰,个体化药物、细胞疗法、基因疗法等疾病防治手段更加多样化,5P医学(可预防、可预测、个体化、病人参与、精准)将实现。改造、仿生、再生、合成、创生研究的深度和广度不断拓展,更多的类器官被人类制造出来,脑机接口与外骨骼的结合大大提高人体机能。大数据、人工智能为核心的数字医疗、移动医疗、智慧医疗,将解决老龄化、医疗资源不足、城市和边远地区医疗资源不均衡等问题,健康管理水平将不断提高。

[参 考 文 献]

- [1] Cell Press. SpatioTemporal Omics Consortium (STOC) [EB/OL]. (2022-05-04)[2023-01-16]. <https://www.cell.com/consortium/spatiotemporal-omics>
- [2] Wei XY, Fu SL, Li HB, et al. Single-cell stereo-seq reveals induced progenitor cells involved in axolotl brain regeneration. *Science*, 2022, 377: eabp9444
- [3] Chen WZ, Guillaume-Gentil O, Rainer PY, et al. Live-seq enables temporal transcriptomic recording of single cells. *Nature*, 2022, 608: 733-40
- [4] Human Cell Atlas. Multi-tissue cell atlases lead to leap of understanding of immunity and disease[EB/OL]. (2022-05-12)[2023-01-16]. <https://www.humancellatlas.org/multi-tissue-cell-atlases-lead-to-leap-of-understanding-of-immunity-and-disease/>
- [5] Han L, Wei XY, Liu CY, et al. Cell transcriptomic atlas of the non-human primate *Macaca fascicularis*. *Nature*, 2022, 604: 723-31
- [6] Lin Z, Akin H, Rao R, et al. Evolutionary-scale prediction of atomic level protein structure with a language model. *bioRxiv*, 2022.07.20.500902
- [7] Lu H, Diaz DJ, Czarnecki NJ, et al. Machine learning-aided engineering of hydrolases for PET depolymerization. *Nature*, 2022, 604: 662-7
- [8] Zhang S, Zou S, Yin D, et al. USP14-regulated allostery of the human proteasome by time-resolved cryo-EM. *Nature*, 2022, 605: 567-74
- [9] Qiao C, Li D, Liu Y, et al. Rationalized deep learning super-resolution microscopy for sustained live imaging of rapid subcellular processes. *Nat Biotechnol*, 2022[Online ahead of print]. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01471-3>
- [10] Wang LB, Li ZK, Wang LY, et al. A sustainable mouse karyotype created by programmed chromosome fusion. *Science*, 2022, 377: 967-75
- [11] Vertex and CRISPR Therapeutics Announce Global excel Regulatory Submissions for Sickle Cell Disease and Beta Thalassemia in 2022[EB/OL]. (2022-09-27) [2023-01-16]. <https://news.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-and-crispr-therapeutics-announce-global-exa-cel>
- [12] Intellia and Regeneron Announce Initial Data from the Cardiomyopathy Arm of Ongoing Phase 1 Study of NTLA-2001[EB/OL]. (2022-09-16) [2023-01-16]. <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-and-regeneron-announce-initial-data-cardiomyopathy-arm>
- [13] Foy SP, Jacoby K, Bota DA, et al. Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy. *Nature*, 2022 [Online ahead of print]
- [14] Qian YJ, Li JY, Zhao SL, et al. Programmable RNA sensing for cell monitoring and manipulation. *Nature*, 2022, 610: 713-21
- [15] Bethlehem RAI, Seidlitz J, White SR, et al. Brain charts for the human lifespan. *Nature*, 2022, 604: 525-33
- [16] Herring CA, Simmons RK, Freytag S, et al. Human prefrontal cortex gene regulatory dynamics from gestation to adulthood at single-cell resolution. *Cell*, 2022, 185: 4428-47
- [17] Gao L, Liu S, Gou LF, et al. Single-neuron projectome of mouse prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 2022, 25: 515-29
- [18] Kim Y, Suh JM, Shin J, et al. Chip-less wireless electronic skins by remote epitaxial freestanding compound semiconductors. *Science*, 2022, 377: 859-64
- [19] Zheng T, Zhang M, Wu L, et al. Upcycling CO₂ into

- energy-rich long-chain compounds via electrochemical and metabolic engineering. *Nat Catal*, 2022, 5: 388-96
- [20] Ma Y, Liu N, Greisen P, et al. Removal of lycopene substrate inhibition enables high carotenoid productivity in *Yarrowia lipolytica*. *Nat Commun*, 2022, 13: 572
- [21] Guan JY, Wang G, Wang JL, et al. Chemical reprogramming of human somatic cells to pluripotent stem cells. *Nature*, 2022, 605: 325-31
- [22] Hu YY, Yang YY, Tan PC, et al. Induction of mouse totipotent stem cells by a defined chemical cocktail. *Nature*, 2022[Online ahead of print]. doi: 10.1038/s41586-022-04967-9
- [23] Du JY, Zheng LX, Gao P, et al. A small molecule cocktail promotes mammalian cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. *Cell Stem Cell*, 2022, 29: 545-58
- [24] Qin J, Zhang J, Jiang J, et al. Direct chemical reprogramming of human cord blood erythroblasts to induced megakaryocytes that produce platelets. *Cell Stem Cell*, 2022, 29: 1229-45
- [25] Tabula Sapiens Consortium* et al. The Tabula Sapiens: a multiple-organ, single-cell transcriptomic atlas of humans. *Science*, 2022, 376: eabl4896
- [26] Wu LQ, Yao HR, Chen H, et al. Landscape of somatic alterations in large-scale solid tumors from an asian population. *Nat Commun*, 2022, 13: 4264
- [27] Reichart D, Lindberg EL, Maatz H, et al. Pathogenic variants damage cell composition and single-cell transcription in cardiomyopathies. *Science*, 2022, 377: 1984
- [28] Kuppe C, Flores ROR, Li ZJ, et al. Spatial multi-omic map of human myocardial infarction. *Nature*, 2022, 608: 766-77
- [29] Combes AJ, Samad B, Tsui J, et al. Discovering dominant tumor immune archetypes in a pan-cancer census. *Cell*, 2022, 185: 184-203