

DOI: 10.13376/j.cblls/2025002

文章编号: 1004-0374(2025)01-0003-13



王玥, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心副研究馆员, 主要从事干细胞与再生医学、生殖与发育及生命健康领域的情报研究, 参与国家、上海市、中国科学院多项政策规划制定、重大项目立项的战略研究工作。主持国家自然科学基金项目、上海市软科学项目及中国科学院项目 10 余项, 发表论文 20 余篇, 主编及参编专著 10 余部。2019 年被评选为上海地区优秀科技情报工作者, 参与工作获多项华东及上海市科技情报成果奖。



徐萍, 研究馆员, 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, 中国科学院科技智库研究员。主要从事生命科学与生物技术领域战略情报研究。参与多项国家科技专项规划编制, 主持和参与国家自然科学基金委、科技创新 2030 重大项目、国家重点研发计划项目课题、上海市软科学课题、中国科学院战略研究与决策支持系统建设专项项目多项。获长三角地区科技情报优秀工作者称号, 华东地区、上海市科技情报成果奖一等奖、二等奖、三等奖多次。发表文章 30 余篇, 参编系列专著 10 余部。

生命健康领域科技发展态势

王 玥, 杨若南, 许 丽, 施慧琳, 李祯祺, 李 伟, 刘 晓, 阮梅花, 靳晨琦, 徐 萍*

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

摘 要: 生命健康领域科技是全球重要的科技制高点和全球竞争的战略高地。本文从科技规划和科技进展两个维度全面分析了 2024 年生命健康领域科技发展态势, 总结了全球生命健康领域的科技规划布局重点, 并重点分析了使能技术和生物医药先进疗法的发展重点和趋势。最后, 本文也提出了生命健康科技发展面临的瓶颈, 展望了生命健康科技领域未来发展态势。

关键词: 生命健康; 政策布局; 科技趋势

中图分类号: Q-1; R-1 **文献标志码:** A

收稿日期: 2025-01-14; 修回日期: 2025-01-25

基金项目: 中国科学院智库研究员项目(2023-ZY06-B-032); 中国科学院文献情报能力建设专项“生命与健康领域科技态势分析与服务”

*通信作者: E-mail: xuping@sinh.ac.cn

Development trends of life and health science

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

LIU Xiao, RUAN Mei-Hua, JIN Chen-Qi, XU Ping*

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

Abstract: The field of life and health science is a crucial commanding height and a strategic high ground for global competition. This article comprehensively analyzes the development trends of this field in 2024 from the perspectives of policy planning and progress in science and technology. It summarizes key points of the global planning and layout, and examines the development priorities and emerging trends in enabling technologies and advanced therapies in biomedicine. Finally, this article also points out the bottlenecks and looks forward to the future development trends.

Key words: life and health science; policy planning; science and technology trends

1 生命健康领域规划布局现状

在国际科技竞争日趋激烈以及国际关系不断发生变化的背景下,各国在2024年不断提升对生命健康科技创新的支持力度,持续系统规划布局前沿方向,抢占生命健康领域发展制高点,同时着力推进生物制造供应链建设,提升本国自主创新水平。与此同时,美国还进一步发布了一系列政策、法案,从技术、设备、数据、投资等多个方面限制中国等国家生物产业的发展。

1.1 继续优化科技管理和资助体系,提高科技支持力度

近几年,为应对国际科技竞争日趋激烈的形势,多国政府对本国的科技管理体系行了优化,建立了多个新部门,以提高科技资助效率,加速科技创新进程。2024年,这一进程继续推进,美国成立了“国家生物经济委员会”,推动落实《国家生物技术和生物制造计划》行政命令的相关战略^[1]。加拿大政府也计划建立新的“最高”研究资助组织,以更好地协调3个研究理事会的资助工作,推进国际合作、多学科融合和任务驱动的研究;同时,还计划成立一个科学与创新咨询委员会,负责制定国家科学和创新战略,指导优先研究方向的推进^[2]。与此同时,多个国家还强化了对生命健康领域的资助力度,体现对发展该领域、抢占全球制高点的重视。如美国2024年预算对癌症和阿尔茨海默病研究有所倾斜,增加了相关研发预算^[3];韩国政府预计2025年对先进生物领域的研发投入规模将从2024年1.8万亿韩元增至2.1万亿韩元^[4]。

1.2 持续强化重点基础前沿方向布局

各国在2024年出台了一系列规划举措,围绕

基因组学技术、基因编辑技术、合成生物学、RNA、人工智能赋能生命健康技术等重点基础前沿方向开展了系统布局。美国政府发布2024年新版《关键和新兴技术清单》,提出了新型合成生物学,多组学分析技术及其他生物计量学、生物信息学、计算生物学、预测建模和功能表型分析工具,亚细胞、多细胞和多尺度系统工程,无细胞合成生物学,病毒工程和病毒传递系统,生物/非生物界面技术,生物制造与生物加工技术等六类生物技术;相比上一版技术清单(2022年),更新了新型合成生物学、无细胞合成生物学和生物/非生物界面技术三类技术^[5]。欧洲创新理事会(EIC)在2025年工作方案中提出,将重点发展可革新癌症诊断和治疗的生成式AI工具研发^[6]。韩国2024年国家科学技术咨询会议提出人工智能及半导体、前沿生物、量子技术三大重点发展战略领域,其中在生物领域,着重提出大力培育以大数据/人工智能与生物技术相结合的数字生物领域,同时推动生物制造创新,重点支持合成生物学领域的六大战略技术,包括DNA/RNA设计、蛋白质设计、代谢途径控制、微生物化学原料、动物细胞疫苗与制剂、植物细胞替代食品和绿色生物材料^[7]。澳大利亚则在2024年出台了《澳大利亚RNA蓝图》,投资15亿澳元支持RNA行业的发展^[8]。

1.3 系统规划生物医药重点方向,提升人民健康水平

抗体、基因与细胞治疗等生物医药前沿方向以其在解决健康问题和促进经济发展中的巨大潜力成为各国生命健康科技竞争的重要方向,近年来,各国不断强化相关领域的布局,如美国通过“癌症登月计划”,持续支持癌症新疗法的开发。2023—

2024年,多个国家进一步系统布局相关方向,如英国政府于2023年12月制定出台了《工程生物学国家愿景》,在生命健康领域重点推动细胞和基因疗法等先进治疗技术的开发^[9],同时还进一步根据其《2030年国家生物经济战略》和《科学技术框架》中的目标与关键技术,围绕工程生物学和下一代创新疗法进一步进行了26个研发中心^[10]和22个研究项目的布局^[11],并于2024年持续通过生命科学创新制造基金(LSIMF),投资细胞和基因治疗、抗体等创新生物药的开发^[12]。德国教研部制定了“基因和细胞治疗国家战略”,提出开发安全、高效、可持续、经济可及的疗法^[13]。日本于2024年6月出台《生物经济战略》,在生命健康领域提出进一步推进抗体药物、核酸及中分子药物、再生医学及细胞治疗产品、基因治疗产品开拓全球市场^[14]。韩国科技部于2024年8月出台了第一期《国家战略技术培育基本计划(2024—2028)》,在生命健康领域,明确提出重点发展合成生物学、传染病疫苗和治疗、基因和细胞治疗、数字健康数据分析和使用等方向^[15]。

1.4 强化基础设施建设,提升生物制造供应链韧性

在大国关系不断变化,国际形势持续变革的背景下,通过加强基础设施建设等方式,强化本国生物制造供应链韧性,减少生物制造供应链对国外的依赖成为以美国为代表的多个国家和地区的战略选择。2024年,美国国防部推出“分布式生物工业制造计划”(DBIMP计划),围绕制造、健康、食品和燃料等多个关键领域,资助生物工业制造生产设施和基地的建设,扩大国内供应链的原材料供应,强化本国生物制造供应链韧性和满足国防供应链需求^[16]。英国生命科学与生物技术委员会(BBSRC)制定了《生物科学基础设施蓝图》,以提高对英国开展生命科学研究的支撑保障^[17]。

1.5 美国单方面与中国生命健康领域“脱钩断链”风险加剧

2024年,美国以保护数据隐私和国家安全为由,加强了与我国在生命健康领域科技发展中的“脱钩断链”,以限制我国生物医药产业的发展。2月,美国时任总统拜登签署了《防止受关注国家获取美国大量敏感个人数据和美国政府相关数据》的行政命令,限制中国、俄罗斯等六国访问和使用美方的“敏感数据”,重点关注基因组数据、生物识别数据和个人健康数据^[18]。12月,美国司法部发布了该行政命令实施的最终规则,明确将对面向上述

六国的数据跨境传输设立数据出境国家安全审查制度^[19]。与此同时,美国还通过一系列举措不断加强与中国等国家在供应链、技术设备出口方面的“脱钩”。6月,韩美日印欧生物制药联盟正式成立,共同构建稳定且高效的药品供应链网络^[20]。9月,美国参众两院通过了针对华大集团、药明康德等我国生物技术公司的《生物安全法案》草案,不仅进一步加剧了对中美跨境数据流动的限制,而且限制了我国企业与美国企业的交易和合作^[21]。尽管该法案未获得最终批准,但其对多家中国企业的业务已经造成了影响,同时对我国生物医药企业的国际合作、供应链管理和业务模式,甚至我国整个生物医药产业都带来了深远的影响。2025年1月,美国商务部工业与安全局还以应对生物技术领域的“两用性”问题为由,发布了一项新的出口管制规定,规定未经美国许可,任何公司和个人禁止向中国及其他国家出口高参数流式细胞仪和特定质谱设备^[22]。

2 生命健康领域重要前沿方向科技发展态势

2.1 使能技术快速发展赋能生命健康促进

生命健康领域的使能技术(enabling technology)是指能够支撑该领域各方向实现创新发展,甚至革新基础研究和疗法开发发展范式的一系列通用生物技术。其中,生命组学技术、基因编辑技术、合成生物学技术和基于AI的生物学基础模型已经成为当前生命健康领域最关键也是发展最快的使能技术,2024年相关技术加速发展,进一步提升了认识生命的深度,提供了生命科学研究的视角和新方法,并为疾病治疗提供了潜在新策略。如从细胞组学到时空组学的全面突破,使得我们可以在时间和空间的维度上,清晰解析每个细胞的全景特征,推动对生命的认识达到前所未有的深度。基因编辑技术快速更新迭代,基因靶向更加精准,为多种罕见病的治疗带来了曙光。合成生物学核心技术日趋成熟,加速推进产业进程,逐渐成为生物经济的重要支撑。与此同时,AI技术赋能生命健康科技正引领生命健康研究迈入“数智时代”。

2.1.1 生命组学技术的发展助力生命全景观研究

首先,生命组学技术不断突破,尤其是新发展起来的空间组学进一步拓宽了使用范围,研究对象从转录组拓宽到蛋白质组,实现对细胞和组织微环境中蛋白质进行精准定位,为更加深入了解细胞间的相互作用、生命活动微观机制提供了重要工具。例如,研究人员利用深度视觉蛋白质组学技术,开

展单细胞层面研究,发现了致命皮肤病潜在治疗靶点^[23];利用超分辨率高通量成像方法,开展了单分子分辨率的空间蛋白质组学研究,发现了新的神经突触类型^[24];同时,利用抗体-寡核苷酸偶联物和基于DNA的分子像素,研究人员还开发出依赖光学设备的空间蛋白质组分析工具,突破了传统荧光显微镜难以开展亚细胞水平高通量多重成像的局限^[25]。空间蛋白质组学也被评为2024年*Nature Methods*年度技术,彰显其技术取得的突破和在生物学研究中的革命性作用。

其次,在连续的时间和空间维度内,分析生命组学特征的时空组学研究向多组学综合分析^[26]、三维空间组织水平分析^[27]迈进,加深了对器官结构、生长发育^[28]、物种演化^[29]的认识。2024年,时空组学算法获得进一步升级,中美科学家联合开发出三维时空建模工具包Spatco,能够精细地重构器官三维结构、系统地量化时空动态过程^[30]。

此外,单细胞组学技术的成熟使细胞图谱的绘制从概念成为现实,人类细胞图谱计划(HCA)于2016年启动,旨在创建人类所有细胞的综合地图。近年来,生命组学技术与人工智能算法的融合推动人类细胞图谱计划研究进入新阶段,从数据收集发展到图谱整合^[31]。2024年,人类细胞图谱计划发布阶段性研究成果,研究人员开发出新计算分析工具,绘制了发育细胞图谱和特定器官或生物系统细胞图谱。预计第一版完整人类细胞图谱将在2026年完成。

2.1.2 基因编辑技术持续优化迭代

基因编辑技术持续优化迭代,技术更高效、更精准、更安全,操作更为简单和灵活,通用性也进一步提升。基因编辑技术已经从基因删除或沉默拓展到单个核苷酸替换、多位点编辑、大片段DNA编辑、基因定点插入、基因组精准重排等,如不依赖PAM序列的iGeoCas9^[32]酶提高了CRISPR技术的编辑基因范围,TBE编辑器^[33]实现了所有四种碱基的编辑,而PE7^[34]和eePASSIGE^[35]的开发提升了先导编辑的效率,并实现了在哺乳动物细胞中高效定点整合大片段基因。另一方面,随着对CRISPR机制的探索溯源,基因编辑系统中的酶蛋白类型不断丰富,从CRISPR核酸酶拓展到转座子元件指导的核酸酶、水解型核酸酶,同时更小的酶蛋白也不断被发掘或改造,这些突破使新型基因编辑工具不断涌现,同时朝着小型化的方向不断发展,大幅提高了体内递送效率,如eCAST-3^[36]、桥接

RNA(Bridge RNA)^[37]技术利用转座子实现对长DNA片段的安全有效编辑;转座子核酸酶ISAaml1^[38]、不依赖蛋白质的水解型核酸酶HYER^[39]则为开发更小、更简化的新一代基因编辑底盘工具提供基础。除了依赖RNA引导的DNA编辑技术外,科研人员近年来也开始探索不依赖RNA引导、不依赖RNA反转录酶、不编辑染色质DNA的多元化基因编辑技术,并已开发出表观遗传编辑、RNA编辑技术等一系列新型基因编辑技术,这些技术已经展现出临床应用潜力。技术的不断成熟也推动多项基因编辑疗法在疾病临床试验中取得积极进展,适应证不断拓展,当前全球已有一款体外CRISPR基因编辑疗法获批上市,体内基因编辑疗法也已经进入临床III期;此外,先导编辑疗法和RNA编辑疗法也开始走向临床。

2.1.3 合成生物学不断突破,正在加速推动研究向应用转化

合成生物学是利用工程化的思路 and 手段,设计和构建生物系统或改造现有生物系统,甚至从头合成全新的人工生命体系,进而实现特定的功能。2024年,基因合成和代谢工程等核心技术日益成熟,并与人工智能(AI)、大数据等技术深度融合,推动了生物元件和基因线路设计的标准化,使研发效率和精确度得到了显著提高。美国研究人员创建了一种DNA数据存储和计算技术,可以实现重复存储、检索、计算、擦除或重写数据,突破了以往技术的局限^[40]。DNA数据存储联盟(DNA data storage Alliance)在2024年发布其首个规范,规范定义了DNA数据存储存档中存储基本供应商和CODEC信息的推荐方法,CODEC提供了从数字信息到DNA以及DNA到数字信息所需的转换^[41]。在产业方面,美国麻省理工学院与中国农业科学院重建了完整的角鲨烯生物合成途径,创建的细胞工厂将角鲨烯生产滴度提升1300倍^[42];韩国延世大学开发了一种将米粒、纳米涂层和动物细胞整合在一起的新食品成分,可以提供一种更实惠、碳足迹更小的蛋白质替代品^[43]。

2.1.4 基于AI的生物学基础模型赋能多模态、多尺度的全细胞建模

利用AI构建通用生物学基础模型,能够对核酸、蛋白质和细胞等生命基本单元,乃至器官和人体进行数字模拟与孪生,实现物理世界中“碳基”实验到信息世界中“硅基”实验的映射,加速可编程生物学^[44]时代的到来。2024年,通用生物学基

基础模型频频面世, 在多模态、多尺度的全细胞建模方面取得系列重大突破。全球先后研发出以 EVO^[45]、RNA-GPT^[46]、靶向扩散方法^[47]、ESM3^[48] 为代表的生物大分子基础模型, 以 scGPT^[49]、Nicheformer^[50]、GenePT^[51] 为代表的单细胞尺度模型 / 器官尺度模型, 以及以数字孪生的虚拟小鼠^[52] 为代表的生物学个体基础模型。领域的迅猛发展引发了学术界关于“利用 AI 构建虚拟细胞”的讨论与倡议^[53]。与此同时, 中国科学院牵头的指南针研究联盟构建出世界首个跨物种生命基础大模型 GeneCompass^[54], 百图生科、清华大学、阿里巴巴等机构也研发出 scFoundation^[55]、LucaOne^[56] 等生物学基础模型, 为我国在该领域的长远发展奠定基础。

2.2 生物医药先进疗法的突破为疾病治疗提供更加多样化的方案

实现疾病的预防、早期发现和精准治疗是生命健康科技发展的核心目标, 当前围绕这一目标已经研发出更多样的创新技术和产品, 其中基于细胞和基因的防诊治方法获得最多关注, 也是全球生物医药产业竞争的焦点。

2.2.1 mRNA疫苗展现广阔应用潜力, 环状RNA带来新活力

近年来, RNA 疗法开发逐步成熟, 多个细分方向取得突破。其中, 最引人注目的 mRNA 疫苗已快速取得突破, 继多款新冠 mRNA 疫苗获批后, 2024 年, 全球首款呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗在美国获批, 用于预防 60 岁或以上成人呼吸道合胞病毒相关下呼吸道疾病和急性呼吸系统疾病。同时, 针对流感病毒、诺如病毒等的疫苗也在积极开发中。除应用于各种病毒外, 研究人员发现 mRNA 疫苗也可用于预防细菌感染, 美国宾夕法尼亚大学等开发了一种同时针对艰难梭菌毒素和毒力因子的多价 mRNA-LNP 疫苗, 在小鼠模型中引起了强大且长效的免疫反应, 在首次感染和重复感染中能有效保护小鼠免受致死性艰难梭菌感染^[57]。mRNA 肿瘤疫苗也在稳步推进中, 最快的已进入 III 期临床阶段, 用于治疗黑色素瘤和非小细胞肺癌。近期, 针对胶质母细胞瘤, 美国佛罗里达大学基于多层 RNA 脂质纳米颗粒聚集体 (lipid particle aggregates, LPA) 递送系统开发的个体化 mRNA 肿瘤疫苗, 在患者体内产生了快速且持久的抗癌免疫反应^[58]。而在疫苗之外, mRNA 作为药物治疗疾病的潜力也得到了进一步的验证。美国 Moderna 公司基于 LNP 开发的 mRNA-3927 可通过编码丙酰辅酶 A 羧化酶

(propionyl-CoA carboxylase, PCC) α 或 β 亚基蛋白来恢复丙酸血症患者肝脏中功能性 PCC 酶活性, 在 I/II 期临床试验中表现出良好的安全性和耐受性, 并使患者发病风险降低 70%^[59]。近两年, 环状 RNA 作为一种新兴的分子形式开始逐渐进入视野, 与线性 RNA 相比, 环状 RNA 由于独特的环状结构因而具有更好的稳定性, 其在基因调控、蛋白质编码以及疾病治疗等领域的潜力也在不断被挖掘。2024 年, 转录本 (上海) 生物科技有限公司针对放射性口干症的 RXRG001 在美国获批开展临床试验, 标志着环状 RNA 药物正式进入临床开发阶段。

与此同时, 核酸药物中发展已较为成熟的 ASO 药物、siRNA 药物等也持续在各种遗传性疾病中取得产品上的突破。2024 年, ASO 药物继续迎来一款新产品的获批, 为美国 Ionis Pharmaceuticals 公司开发的 Tryngolza (olezarsen), 与 2019 年在欧盟获批同适应证的 Volanesorsen 一样, 二者均靶向抑制肝脏载脂蛋白 C-III 产生, 但 Tryngolza 采用与 N-乙酰半乳糖胺缀合的方式, 因而具有更强的肝靶向能力, 更低的使用频率, 同时还具有更优的安全性。III 期临床结果显示, Olezarsen 不仅可稳定持续有效地降低家族性乳糜微粒血症综合征成人患者甘油三酯和血清载脂蛋白 C-III 水平, 还显著降低了急性胰腺炎的发生率^[60]。此外, 美国 Ionis Pharmaceuticals 公司用于遗传性血管性水肿的 Donidalorsen 也已向美国 FDA 递交其新药上市申请, 其可有效降低遗传性血管性水肿的发病率已在 III 期临床试验中得到证实^[61]。另一款用于治疗家族性乳糜微粒血症综合征的为美国 Arrowhead Pharmaceuticals 公司的 siRNA 药物 Plozasiran, 目前也已在上市申请阶段, 临床 IIb 期试验数据显示 Plozasiran 可有效降低高脂血症患者富含甘油三酯的脂蛋白水平^[62]。除针对遗传性疾病领域持续取得进展外, 2024 年 siRNA 药物在感染性疾病方面也取得了突破性的成果, 我国南方医科大学等机构研究发现, 瑞士罗氏公司等开发的 siRNA 药物 Xalnesiran 单独或与免疫调节剂联用, 可使 HBV 感染者 HBsAg 阴转率达到 3%~23%, 且安全可控^[63], 该研究为慢性 HBV 感染带来了全新的联合治疗手段。

2.2.2 前沿分子诊断技术不断创新, 助力疾病早诊早筛

当前, 疾病早筛早诊和精准诊断已经成为诊断技术的研发目标。2024 年, 复旦大学的研究人员绘制出详尽的蛋白质组图谱, 并利用机器学习模型,

发现了具有潜力的疾病预测诊断生物标志物和治疗靶点,为精准医学的发展奠定了基础^[64]。在分子诊断领域,高通量测序技术以高通量、多靶点、高准确度、兼容多种样本类型(组织活检与液体活检)等特有优势成为热点技术,液体活检技术则因其微创、快捷、动态监测等特性在肿瘤诊断临床应用中受到广泛关注并快速发展,这些技术不断迭代改进,在泛癌种/多基因的癌症早筛、肿瘤新药伴随诊断以及肿瘤术后监测等肿瘤精准诊疗应用方向发挥关键的作用。

基于高通量测序技术的伴随诊断技术产品发展日益成熟,进一步提升患者靶向药物疗效、治疗安全性。截至2024年,美国FDA已批准14款基于高通量测序技术的肿瘤检测产品,其中10款为伴随诊断类产品。国际基因测序巨头因美纳开发的全球首款泛癌种全景变异分析伴随诊断试剂盒TSO Comprehensive获美国FDA批准上市,该试剂盒单次检验能够覆盖500多个基因的突变与肿瘤突变负荷(TMB),成为伴随诊断领域的里程碑式突破,该产品也预示着泛癌种伴随诊断时代的到来。

液体活检技术已逐步应用于对肿瘤患者的全周期诊疗管理,在单癌种到泛癌种早筛的大趋势下,多组学分析有助于整合多维度信息开展综合评估,FDA批准的4款肿瘤早筛产品中有3款运用了多指标联合检测的技术路线,从单一指标向多组学指标的联合运用也将成为未来液体活检产品开发的主要趋势。高通量测序技术的发展使液体活检进一步实现了多组学联合筛查,并大幅提升了产品性能。2024年7月,FDA批准首款基于高通量测序技术的多组学液体活检肠癌早筛产品Shield™上市,该产品能同时检测循环DNA体细胞突变、甲基化以及片段组学特征变化,整体灵敏度达到83%,特异性为90%。与此同时,研究人员也持续优化生物标志物的开发策略,提高液体活检的检出效率,如开发脂质纳米粒和单抗成分预处理剂以减少循环肿瘤DNA降解^[65],利用工程化丝状噬菌体的柔韧性和特异亲和力高效捕获分离循环肿瘤细胞^[66],运用纳米技术与微流控技术检测外泌体及细胞外囊泡^[67]等。此外,自动化与AI等辅助技术、循环RNA等新兴标志物的开发也为液体活检在肿瘤早筛领域的创新发展带来了新的机遇。研究人员利用大规模蛋白质组学数据与人工智能算法,发现了4种可以提前15年预测痴呆症风险的蛋白质(GFAP、NEFL、GDF15、LTBP2)^[68]。

2.2.3 免疫细胞治疗自身免疫性疾病成为新兴方向,实体瘤治疗迎来突破

免疫细胞治疗已成为当前肿瘤免疫治疗的重要支柱,随着探索不断深入,更多疾病领域将受益于免疫细胞治疗。继CAR-T细胞治疗在血液肿瘤领域带来革命性的变革后,2024年TIL及TCR-T细胞治疗取得突破性成果,为实体瘤领域带来了全新的突破性治疗手段。

目前,CAR-T细胞治疗主要用于血液肿瘤治疗,全球已有13款产品获批。2024年,全球又迎来2款产品上市,分别为我国科济药业的赛恺泽(泽沃基奥仑赛)和英国Autolus Therapeutics公司的Aucatzyl(obecabtagene autoleucel),其中Aucatzyl虽采用了当前较为热门的CD19靶点,但其独特的结构设计,使其嵌合抗原受体在与CD19结合后具有较快的解离速度,从而降低毒副作用,同时提高CAR-T疗法的持久性。基于该产品在临床中取得的良好安全性,Aucatzyl成为首个获美国FDA批准无需风险评估缓解策略计划(REMS)的CAR-T疗法。而在治疗实体瘤尤其是脑瘤方面,近一年中CAR-T细胞也取得了稳步临床进展。美国斯坦福大学等机构利用GD2靶向的自体CAR-T细胞成功使9名弥漫性中线胶质瘤患者获益,其中一名获得完全缓解^[69]。美国哈佛大学利用一款能够同时靶向表皮生长因子受体III型突变体和野生型EGFR的CAR-T细胞CARv3-TEAM-E,成功在一项I期临床试验中使1名复发性胶质母细胞瘤患者的肿瘤几乎完全消失^[70]。美国贝勒医学院等发现,共表达IL-15可显著改善GPC3靶向的CAR-T细胞治疗在实体瘤患者中的抗肿瘤效果^[71]。除了针对癌症治疗外,CAR-T细胞治疗在自身免疫性疾病方面也开启了新篇章。德国埃尔朗根-纽伦堡大学自2021年起已相继发表多项临床进展,2024年再次在15名患有3种自身免疫性疾病的患者中验证了安全性和优异的疗效^[72],该成果入选2024年*Science*杂志年度十大科学突破。同样瞩目的是,我国在利用异体通用型CAR-T治疗自身免疫性疾病领域取得了全球突破性的成果,海军军医大学等机构在国际上首次报道利用来自健康患者的CAR-T细胞成功治疗了3名自身免疫性疾病患者^[73],该项成果主要研究人员徐沪济因此入选2024年*Nature*杂志评选的十大人物。

除CAR-T细胞治疗外,2024年,TCR-T细胞治疗和TIL治疗也分别迎来首个商业化产品,为实

体瘤患者带来了全新的突破性治疗方案。2月, 美国 Iovance Biotherapeutics 公司开发的 TIL 细胞治疗产品 Amtagvi (lifileucel) 获美国 FDA 批准, 用于治疗晚期黑色素瘤患者, 成为全球首款获批上市的 TIL 细胞疗法, 同时也是全球首个获批用于实体肿瘤治疗的 T 细胞产品, 标志着实体瘤治疗迎来新的精准治疗时代。随后 8 月, 全球首款 TCR-T 细胞治疗产品在美国获批上市, 为英国 Adaptimmune 公司用于治疗滑膜肉瘤的 Tecelra (afamitresgene autoleucel), 这也是全球首个获批的实体瘤工程细胞疗法, 在了一项关键的 II 期临床试验中, Tecelra 显示可使 39% 的患者获得长期有效持续缓解^[74]。Amtagvi 和 Tecelra 的获批不仅标志着 TIL 和 TCR-T 细胞治疗产品开始进入临床, 也为免疫细胞治疗在实体瘤中的临床应用奠定了基础, 更多临床结果显示宫颈癌、结直肠癌、胆管癌、非小细胞肺癌和乳腺癌等患者也将获益于未来更多此类产品的开发。

2.2.4 基因治疗在更多遗传疾病和罕见病中持续稳步推进

基因治疗目前仍主要用于各种遗传性疾病/罕见病中, 新产品不断推出为患者带来治愈希望。在基因治疗领域中, 基因替代治疗发展已相对成熟, 而基因编辑治疗目前仍在发展初期。

2024 年, 基因替代治疗在遗传性疾病方面持续稳步推进, 不断迎来新产品的上市, 目前已有近 20 款产品获批。美国辉瑞公司开发的 Beqvez (fidanacogene elaparvovec) 药物于 2024 年先后在加拿大、美国和欧盟上市, 这是继 2022 年全球首款血友病 B 基因治疗产品 EtranaDez 上市后, 第二款用于该疾病的基因治疗产品。Beqvez 以 AAV 为载体使患者能够通过一次性注射产生凝血因子 IX 蛋白, 在临床中显著降低了患者的年化出血率和年化凝血因子输注率。此外, 另有几款产品已进入上市申请阶段, 基因替代治疗正迈入产品收获期, 这些产品包括美国 Rocket Pharmaceuticals 公司研发的用于严重白细胞黏附缺陷症 I 型的 Kresladi 药物和用于范可尼贫血的 RP-L102 药物、美国 Ultragenyx Pharmaceutical 公司研发的用于治疗黏多糖贮积症 IIIA 型的 UX111 药物及美国 Abeona Therapeutics 公司研发的用于隐性营养不良型大疱性表皮松解症的 pz-cel (prademagene zamikeracel) 药物。同时, 研究人员还在其他遗传性疾病如耳聋、视网膜疾病和心脏病等领域取得了重要临床突破。我国复旦大学等机构基于双 AAV 载体开发的 AAV1-hOTOF 通过向

体内递送 *OTOF* 基因, 实现了常染色体隐性遗传性耳聋 9 型患者听力的恢复^[75], 率先获得了全球首个成功的先天性耳聋基因治疗临床试验数据, 标志着基因治疗听觉障碍乃至更广泛的疾病开启了新时代。随后又通过双耳注射使所有 5 例患儿双耳听力均得到恢复, 为遗传性耳聋的双耳基因治疗也提供了有效性和安全性证据^[76]。美国 Atsena Therapeutics 公司利用 AAV5 基因治疗产品 ATSN-101 显著改善携带 *GUCY2D* 双等位基因突变引起的 Leber 先天性黑朦 1 型患者视力长达 12 个月, 并显示出良好的安全性和耐受性^[77]。美国 Rocket Pharmaceuticals 公司基于 AAV9 开发的 RP-A501 在 I 期临床试验中显示, 可安全有效地改善由溶酶体相关膜蛋白 2 编码基因突变引起的达农病患者的临床表现^[78], 这是首个在临床中获得有效证明的心脏病基因治疗产品。

目前全球基因编辑治疗产品仅有 1 款, 为瑞士 CRISPR Therapeutics 公司和美国 Vertex Pharmaceuticals 公司联合开发的 Casgevy, 该产品为离体治疗产品, 利用 CRISPR 基因编辑技术通过抑制造血干细胞的 *BCL11A* 基因来使患者产生高水平胎儿血红蛋白, 从而治愈镰刀型细胞贫血病。2024 年, 体内基因编辑治疗产品也快速跟进。美国 Intellia Therapeutics 公司基于 LNP 开发的体内 CRISPR-Cas9 基因编辑治疗产品 nex-z (nexiguran ziclumeran) 和 NTLA-2002 均已开启 III 期临床试验, 其中用于治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病的 nex-z 在 I 期临床试验中显示单剂量便可快速有效且持续地降低血液中的甲状腺素转运蛋白水平^[79], 同时研究团队还验证了重复给药的可能性, 为其他可能需要多次给药的基于 LNP 的基因编辑疗法提供概念验证。用于遗传性血管水肿的 NTLA-2002 也已在 I/II 期临床试验中证实, 单剂量注射在降低血浆激肽释放酶水平及减少疾病发作频率方面的有效性, 并表现出良好的安全性和耐受性^[80, 81]。

2.2.5 再生医学领域多点突破, 加速临床转化

2024 年, 再生医学各细分领域都取得了突破, 临床转化进程不断加速。

第一, 干细胞药物开发向“通用型”方向迈进。从国际上批准的药物来看, 早期批准的干细胞药物主要使用自体来源的细胞, 而近年来异体干细胞药物陆续获批上市, 如 2019 年, 欧洲批准了日本武田制药开发的异体间充质基质细胞 (MSC) 疗法 darvadstrocel。2020 和 2021 年, 印度和德国也分别

批准了本国首个异体 MSC 产品上市。2024 年,日本 Sanbio 公司开发的一种经过基因修饰的异体 MSC 产品 SB623 获得日本厚生劳动省的有条件上市许可,用于治疗脑外伤引起的慢性运动麻痹。同年,美国 FDA 也批准了其首例 MSC 产品上市,用于治疗移植物抗宿主病。由于美国对于干细胞药物一向持谨慎态度,因此该药物的批准被视为干细胞领域向临床转化和应用迈进的风向标和转折点。我国也紧随其后于 2025 年 1 月通过优先审评审批程序附条件批准铂生卓越生物科技公司的艾米迈托赛注射液(睿铂生)上市,适应证为 14 岁以上消化道受累为主的激素治疗失败的急性移植物抗宿主病,这是我国首款获批上市的 MSC 产品,成为我国干细胞领域发展的里程碑。此外,诱导多能干细胞(iPSC)在疾病治疗中的应用前景也逐渐展现。2024 年,利用 iPSC 治疗角膜缘干细胞缺乏症获得成功,恢复了患者视力^[82],同时我国科研人员还证实了 iPSC 衍生的胰岛在治疗糖尿病中的有效性^[83,84],已经获批开展临床试验。

第二,类器官研发继续向结构更加精细化和功能更加完善的方向发展。2024 年,科研人员构建出包含所有三种关键细胞类型的人类胎儿胰腺类器官^[85],包含心房、房室结心肌细胞和心室球体的心脏类组装体^[86],以及具有造血功能的心脏类器官^[87]等。引入免疫细胞的类器官逐渐成为新的研究前沿,该技术在 2022 年首次获得突破,为解析健康和疾病相关免疫系统的作用机制提供了新工具。2024 年,科研人员进一步构建出含有自体组织驻留记忆 T 细胞的人类肠道类器官,可用于识别参与免疫治疗相关肠道炎症的分子通路^[88]等;同时,还利用保留免疫组织的活检样本构建了具有免疫功能的十二指肠类器官,为揭示疾病中内源性免疫细胞的作用提供了工具^[89]。因此,*Nature Methods* 将引入免疫细胞的类器官评选为年度值得关注的方法。与此同时,类器官作为模型在疾病发生发展机制揭示、药物新靶点发现中的应用同步推进,在再生医学中也开始展现应用潜力,如利用类器官在体外生成骨骼肌卫星细胞,移植入小鼠体内实现了损伤后肌肉再生^[90]。

第三,异种器官移植在 2024 年迎来新一轮发展高潮,全球进一步开展了多例人体移植研究。美国麻省理工学院和纽约大学分别开展了活体异种猪肾移植试验,实现了患者的短期存活。我国异种器官移植领域也在 2024 年迎来了发展元年,多项亚临床和临床研究陆续开展,包括:空军军医大学

科峰团队先后完成了猪肝脏和猪肾脏在脑死亡患者体内移植的亚临床研究,并于 2025 年在国际上首次实现了猪肝脏完全替代人体肝脏的亚临床研究;北京清华长庚医院董家鸿团队完成了全球首例猪肝、肾联合异种移植的亚临床研究。此外,我国在异种器官临床研究方面也获得突破,将猪肝脏移植入存活人体内,患者术后第七天实现了肝功能恢复正常。尽管当前异种器官移植的亚临床和临床研究开展了多项尝试,但该领域仍然存在很多瓶颈问题,如免疫排斥反应、动物来源病毒感染风险和器官功能是否满足人体生理需求都有待攻克。

2.2.6 抗体药物技术发展至较成熟阶段,新型抗体药物逐渐从临床走向应用

抗体药物技术已经发展至较成熟阶段,全球抗体药物研发日趋火热。当前,全球已有 190 余种抗体药物获批上市,用于治疗癌症、传染病、免疫、内分泌代谢和神经系统等疾病。当前抗体药物的研发重点主要集中在新靶点和新适应证的选择、旧靶点的改造及多靶点的联合治疗、抗体的人源化及全人源化、抗体的分子小型化和与化疗药物联合治疗等方面。抗体药物的结构逐渐多样化,单克隆抗体药物仍是发展主流,而在此基础上又衍生出的新型抗体药物也逐渐展现发展前景,抗体偶联药物(ADC 药物)和双特异性抗体药物是其中的研发热点方向。

ADC 药物凭借其将靶向治疗与细胞毒性药物相结合的独特机制,能够实现对肿瘤细胞的精准打击,使其具有潜在的广谱抗癌疗效,因此成为抗体药物研发的热点方向之一。ADC 药物进入产品收获期,共 16 种产品获批,10 余款处于临床试验后期,获批产品适应证集中于肿瘤,在研适应证逐渐向自身免疫性疾病、代谢性疾病等拓展。2024 年,四川科伦博泰研发的芦康沙妥珠单抗获国家药品监督管理局(NMPA)批准上市,是首个国产 TROP2 ADC 药物,在三阴性乳腺癌治疗中展现出显著疗效。同时,抗体偶联类型不断丰富,“抗体+X”新型偶联药物显示了更多创新潜力。

双抗药物研发大多选择经过临床验证的药物靶点进行组合,实现“1+1>2”的全新功能和更佳治疗效果。双抗药物研发进展迅速,在研管线数量持续增长,获批上市进程加快。2024 年有 2 款药物相继获批,包括:美国安进研发的全球首款小细胞肺癌双靶点靶向药 Tarlatamab 获美国 FDA 加速批准上市,在靶向 DLL3/CD3 治疗小细胞肺癌方面展现出显著效果;我国康方生物研发的 PD-1/VEGF 双

特异性抗体依沃西单抗获 NMPA 有条件批准, 通过增强免疫反应和抑制肿瘤血管生成来治疗经治晚期非小细胞肺癌。至此, 上市的双抗药物已累计达到 15 款 (其中 1 款退市), 近 80% 的上市产品和研发管线集中于肿瘤领域。此外, 同时靶向多种抗原表位的多特异性抗体药物的研发探索取得积极进展, 已有多款药物进入临床阶段, 但目前尚无产品获批上市。其中, 研发进展最快的为法国赛诺菲与法国 Innate Pharma 合作开发的 CD16/NKp46/CD123 三特异性 NK 细胞接合剂 SAR443579, 已经进入临床 II 期研究阶段, 用于治疗血液系统恶性肿瘤。

2.2.7 靶向蛋白质降解技术创新打破蛋白靶点不可成药限制

靶向蛋白质降解药物研发快速发展, 技术持续升级, 靶点和适应证得到进一步拓展, 为难以成药靶点药物研发和解决耐药性问题等带来希望。全球已有 20 余款 PROTAC 和 10 余款分子胶药物进入临床试验阶段, 适应证集中于癌症, 在神经退行性疾病和免疫性疾病中也开展了少数临床试验。在技术研发方面, 研究人员建立技术平台, 深度挖掘蛋白质降解和稳定效应因子^[91], 发明了用于生成新分子胶复合物的噬菌体辅助连续进化系统^[92], 还开发了系列靶向蛋白质降解新策略, 如能够选择性降解多聚蛋白而不影响单体蛋白的靶向蛋白质降解技术^[93]、基于工程化血小板的靶向蛋白质降解技术^[94]、通过分子内二价胶进行靶向蛋白质降解的新机制^[95], 以及基于纳米颗粒的靶向蛋白质降解通用策略^[96]等, 扩展了靶向蛋白质降解技术的应用潜力。在靶点开发方面, 美国诺华公司开发了一种靶向 WIZ 转录因子的分子胶降解剂, 为镰刀型贫血病治疗带来新方法^[97]; 美国 Monte Rosa Therapeutics 公司启动 MRT-6160 分子胶药物临床 I 期试验, 该药物靶向自身免疫性疾病相关难成药靶点 VAV1。在产品开发方面, 进展最快的是美国 Arvinas 公司研发的用于治疗乳腺癌的药物 ARV-471, 该药物于 2024 年获美国 FDA 快速通道资格认定, 目前该公司正在开展 III 期临床试验。

2.2.8 脑机接口的系统性能显著提升, 全球临床研发进程加速推进

脑机接口 (BCI) 是指在人或动物大脑与外部设备之间创建直接连接, 实现脑与设备的信息交换。脑机接口作为一项革命性的技术, 它开创了人脑与电子设备直接交流的新途径。这一技术不仅为人类与数字世界的交互提供了全新的维度, 而且

在医疗、健康乃至军事等多个领域展现了广阔的应用前景。

随着材料科学、微电子学和人工智能技术的迅猛发展, 该领域突破性成果不断涌现, 新型柔性电极和高性能芯片的出现, 结合深度学习算法在编解码中的应用, 显著提升了 BCI 系统的性能和临床实用性。根据系统采集信号方式的不同, BCI 技术可分为侵入式和非侵入式。其中, 非侵入式脑机接口的发展相对成熟, 凭借其无创性和易用性, 迅速在医疗健康等领域得到广泛应用; 侵入式脑机接口尚处于研究初期, 但正在全球范围内加速推进, 美国和欧洲为主要研究阵地。截至目前, 已有超过 20 个研究团队在全球范围内开展了 71 例人体临床试验, 这些实验旨在探索脑机接口在治疗神经性疾病方面的潜力。2024 年, 埃隆·马斯克的 Neuralink 公司展示了首位植入脑机接口设备的患者能够通过大脑意念移动电脑光标, 第二例患者更是在术后表现出显著增强的控制能力; 并在 2024 年 11 月获批启动脑机接口控制辅助机械臂的临床试验, 这标志着侵入式脑机接口技术向实用化迈出了重要一步。清华大学与博睿康公司合作研发的无线微创脑机接口系统 (Neural Electronic Opportunity, NEO) 实现了助力瘫痪人士恢复手部运动功能的目标。与 Neuralink 公司研发的同类脑机接口相比, NEO 在电极放置位置、信号传输方式等方面具有多重优势, 无须破坏神经细胞, 具有较高的信息传输率, 且患者体内无需电池、终身可用。

3 生命健康领域科技未来发展展望

2024 年, 生命健康领域继续保持强劲发展势头, 各国政府不断强化对科技创新的支持力度, 推动创新成果大量涌现, 实现领域研究范式的持续演进和优化, 为解决健康问题带来了全新的机遇。

与此同时也要看到, 生命健康领域发展仍然面临许多挑战。第一, 对生命的认识还存在局限, 生命是一个由不同分子、细胞共同作用的系统, 而当前对生命机制的探索还缺乏系统性和因果关系的阐释。第二, 使能技术近年来获得飞速发展, 但对于观测和分析复杂的生命现象还存在精度和维度的局限, 对分子和细胞的编辑和改造技术也存在精准性的瓶颈。第三, 生命健康领域已经进入大数据时代, 但对于海量数据的解析和整合仍存在困难。第四, 在创新生物疗法的开发中, 仍存在安全性、有效性、稳定性、适应证方面的瓶颈, 同时也存在价格高、

可及性差等问题。最后,生命的复杂性使得跨学科研究成为必然发展趋势,但目前学科之间仍然存在发展壁垒,尚未实现高效的学科融合发展。

上述瓶颈问题也是当前各国规划的重点方向,未来随着各国进一步强化生命健康领域的布局,将推动生命健康领域进一步朝着系统化、精准化的方向持续迈进。在基础研究方面,随着通用生物技术的进一步革新,以及AI技术的进一步深度融合和赋能,将进一步变革生命健康科技的研究方法体系,加深生命认识的深度和广度,改造生命的水平也将进一步提升。在疾病防治方面,老龄化的日益加剧和健康意识的提升将使生命健康市场预期不断增长,从而推动一系列创新疗法的加速发展,相关产品的上市进程将进一步加快,也将带来全新生物经济增长点。

[参 考 文 献]

- [1] The White House Office of Science and Technology Policy. White House launches national bioeconomy board[EB/OL]. (2024-03-22). <https://biomanufacturing.net/white-house-launches-national-bioeconomy-board/>
- [2] Department of Finance Canada. Budget 2024[EB/OL]. (2023-03-10). <https://budget.canada.ca/2024/report-rapport/toc-tdm-en.html>
- [3] US Department of the Treasury. FY 2024 budget in brief[EB/OL]. (2024-11-01). <https://home.treasury.gov/about/budget-financial-reporting-planning-and-performance/budget-request-annual-performance-plan-and-reports/budget-in-brief/fy-2024-budget-in-brief>
- [4] 과학기술정보통신부. 대한민국 과학기술주권 청사진, 제1차 국가전략기술 육성 기본계획('24-28) 수립[EB/OL]. (2024-08-26). <https://www.msit.go.kr/bbs/view.do?sCode=user&mId=113&mPid=238&pageIndex=4&bbsSeqNo=94&nttSeqNo=3184844&searchOpt=ALL&searchTxt=>
- [5] OSTP. Critical and emerging technologies list update[EB/OL]. (2024-02-12). <https://www.whitehouse.gov/ostp/news-updates/2024/02/12/white-house-office-of-science-and-technology-policy-releases-updated-critical-and-emerging-technologies-list/>
- [6] European Commission. European Innovation Council to invest €1.4 billion in deep tech and scale up of strategic technologies in 2025[EB/OL]. (2024-10-29). https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_24_5386
- [7] 과학기술정보통신부. 인공지능(AI)-반도체, 첨단바이오, 퀀텀 글로벌 3대 국가 도약[EB/OL]. (2024-04-26). <https://www.msit.go.kr/bbs/view.do?sCode=user&mId=113&mPid=238&pageIndex=2&bbsSeqNo=94&nttSeqNo=3184414&searchOpt=ALL&searchTxt=>
- [8] Minister for Industry and Science of Australia. Australia's RNA Blueprint: understanding our ribonucleic acid (RNA) potential[EB/OL]. (2024-07-16). <https://www.industry.gov.au/publications/australias-rna-blueprint>
- [9] Department for Science, Innovation and Technology. Government publishes £2 billion vision for engineering biology to revolutionise medicine, food and environmental protection[EB/OL]. (2023-12-05). <https://www.gov.uk/government/news/government-publishes-2-billion-vision-for-engineering-biology-to-revolutionise-medicine-food-and-environmental-protection>
- [10] Department of Health and Social Care, Department for Science, Innovation and Technology. £100 million public-private health research boost[EB/OL]. (2024-12-12). <https://www.gov.uk/government/news/100-million-public-private-health-research-boost>
- [11] UKRI. New £100m fund will unlock the potential of engineering biology[EB/OL]. (2024-02-09). <https://www.ukri.org/news/new-100m-fund-will-unlock-the-potential-of-engineering-biology/>
- [12] Department for Science, Innovation and Technology, Office for Life Sciences. Life Sciences Innovative Manufacturing Fund (LSIMF): expression of interest[EB/OL]. (2024-10-31). <https://www.gov.uk/government/publications/life-sciences-innovative-manufacturing-fund-lsimf>
- [13] Bundesministerium für Bildung und Forschung. Mehr Transfer und Vernetzung: Strategie für gen- und zellbasierte Therapien übergen[EB/OL]. (2024-06-12). <https://www.bmbf.de/bmbf/shareddocs/kurzmeldungen/de/2024/06/gen-und-zelltherapie-strategiebih.html>
- [14] Cabinet Office. Bioeconomy strategy[EB/OL]. (2024-06-03). https://www8.cao.go.jp/cstp/bio/bio_economy_en.pdf
- [15] Ministry of Science and ICT. MSIT Unveils First Master Plan for Developing Critical and Emerging Technologies (2024-2028): A Blueprint for National S&T Sovereignty [EB/OL]. (2024-09-30). <https://www.msit.go.kr/eng/bbs/view.do?sCode=eng&mId=4&mPid=2&pageIndex=5&bbsSeqNo=42&nttSeqNo=1034&searchOpt=ALL&searchTxt=>
- [16] US Department of Defense. DoD releases 12 awards for distributed bioindustrial manufacturing program[EB/OL]. (2024-09-13). <https://www.defense.gov/News/Releases/Release/Article/3904890/dod-releases-12-awards-for-distributed-bioindustrial-manufacturing-program/>
- [17] UKRI. BBSRC unveils blueprint for bioscience infrastructure[EB/OL]. (2024-03-21). <https://www.ukri.org/news/bbsrc-unveils-blueprint-for-bioscience-infrastructure/>
- [18] Executive Office of the President. Preventing access to Americans' bulk sensitive personal data and United States Government-related data by countries of concern[EB/OL]. (2024-02-28). <https://www.federalregister.gov/documents/2024/03/01/2024-04573/preventing-access-to-americans-bulk-sensitive-personal-data-and-united-states-government-related>
- [19] Justice Department. Provisions Pertaining to preventing access to U.S. sensitive personal data and government-related data by countries of concern or covered

- persons[EB/OL]. (2024-10-29). <https://www.federalregister.gov/documents/2024/10/29/2024-24582/provisions-pertaining-to-preventing-access-to-us-sensitive-personal-data-and-government-related-data>
- [20] 韩联社. 韩美日印欧生物制药联盟正式成立[EB/OL]. (2024-06-06). <https://cn.yna.co.kr/view/ACK2024060-6001000881>
- [21] Congress of the United States. H.R.8333 - BIOSECURE Act 118th Congress (2023-2024)[EB/OL]. (2025-01-25). <https://www.congress.gov/bill/118th-congress/house-bill/8333?q=%7B%22search%22%3A%22H.R.8333%22%7D&s=1&r=6>
- [22] Industry and Security Bureau. Controls on certain laboratory equipment and related technology to address dual use concerns about biotechnology[EB/OL]. (2025-01-16). <https://www.federalregister.gov/documents/2025/01/16/2025-00723/controls-on-certain-laboratory-equipment-and-related-technology-to-address-dual-use-concerns-about>
- [23] Nordmann TM, Anderton H, Hasegawa A, et al. Spatial proteomics identifies JAKi as treatment for a lethal skin disease. *Nature*, 2024, 635: 1001-9
- [24] Unterauer EM, Shetab Boushehri S, Jevdokimenko K, et al. Spatial proteomics in neurons at single-protein resolution. *Cell*, 2024, 187: 1785-800
- [25] Karlsson F, Kallas T, Thiagarajan D, et al. Molecular pixelation: spatial proteomics of single cells by sequencing. *Nat Methods*, 2024, 21: 1044-52
- [26] Long Y, Ang KS, Sethi R, et al. Deciphering spatial domains from spatial multi-omics with SpatialGlue. *Nat Methods*, 2024, 21: 1658-67
- [27] Mo CK, Liu J, Chen S, et al. Tumour evolution and microenvironment interactions in 2D and 3D space. *Nature*, 2024, 634: 1178-86
- [28] Ma S, Ji Z, Zhang B, et al. Spatial transcriptomic landscape unveils immunoglobulin-associated senescence as a hallmark of aging. *Cell*, 2024, 187: 7025-44
- [29] Hao S, Zhu X, Huang Z, et al. Cross-species single-cell spatial transcriptomic atlases of the cerebellar cortex. *Science*, 2024, 385: eado3927
- [30] Qiu X, Zhu DY, Lu Y, et al. Spatiotemporal modeling of molecular holograms. *Cell*, 2024, 187: 7351-73
- [31] Rood JE, Wynne S, Robson L, et al. The Human Cell Atlas from a cell census to a unified foundation model. *Nature*, 2024, 637: 1065-71
- [32] Eggers AR, Chen K, Soczek KM, et al. Rapid DNA unwinding accelerates genome editing by engineered CRISPR-Cas9. *Cell*, 2024, 187: 3249-61.e14
- [33] Ye L, Zhao D, Li J, et al. Glycosylase-based base editors for efficient T-to-G and C-to-G editing in mammalian cells. *Nat Biotechnol*, 2024, 42: 1538-47
- [34] Yan J, Oyler-Castrillo P, Ravisankar P, et al. Improving prime editing with an endogenous small RNA-binding protein. *Nature*, 2024, 628: 639-47
- [35] Pandey S, Gao XD, Krasnow NA, et al. Efficient site-specific integration of large genes in mammalian cells via continuously evolved recombinases and prime editing. *Nat Biomed Eng*, 2024, 9: 22-39
- [36] Lampe GD, King RT, Halpin-Healy TS, et al. Targeted DNA integration in human cells without double-strand breaks using CRISPR-associated transposases. *Nat Biotechnol*, 2024, 42: 87-98
- [37] Durrant MG, Perry NT, Pai JJ, et al. Bridge RNAs direct programmable recombination of target and donor DNA. *Nature*, 2024, 630: 984-93
- [38] Xiang G, Li Y, Sun J, et al. Evolutionary mining and functional characterization of TnpB nucleases identify efficient miniature genome editors. *Nat Biotechnol*, 2024, 42: 745-57
- [39] Liu ZX, Zhang S, Zhu HZ, et al. Hydrolytic endonucleolytic ribozyme (HYER) is programmable for sequence-specific DNA cleavage. *Science*, 2024, 383: eadh4859
- [40] Lin KN, Volkel K, Cao C, et al. A primordial DNA store and compute engine. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19: 1654-64
- [41] DNA Data Storage Alliance. DNA data storage alliance releases its first specifications for storage of digital data in DNA[EB/OL]. (2024-03-12). https://www.snia.org/news_events/newsroom/dna-data-storage-alliance-releases-its-first-specifications
- [42] Ma Y, Shang S, Stephanopoulos G, et al. Engineering peroxisomal biosynthetic pathways for maximization of triterpene production in *Yarrowia lipolytica*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121: e2314798121
- [43] Park S, Lee M, Jung S, et al. Rice grains integrated with animal cells: a shortcut to a sustainable food system. *Matter*, 2024, 7: 1292-313
- [44] Abudayyeh OO, Gootenberg JS. Programmable biology through artificial intelligence: from nucleic acids to proteins to cells. *Nat Methods*, 2024, 21: 1384-6
- [45] Nguyen E, Poli M, Durrant MG, et al. Sequence modeling and design from molecular to genome scale with Evo. *Science*, 2024, 386: eado9336
- [46] Xiao Y, Sun E, Jin Y, et al. RNA-GPT: multimodal generative system for RNA sequence understanding. *arXiv*, 2024: 2411.08900v1
- [47] Glögl M, Krishnakumar A, Ragotte RJ, et al. Target-conditioned diffusion generates potent TNFR superfamily antagonists and agonists. *Science*, 2024, 386: 1154-61
- [48] Hayes T, Rao R, Akin H, et al. Simulating 500 million years of evolution with a language model. *Science*, 2025, doi: 10.1126/science.ads0018
- [49] Cui H, Wang C, Maan H, et al. scGPT: toward building a foundation model for single-cell multi-omics using generative AI. *Nat Methods*, 2024, 21: 1470-80
- [50] Schaar AC, Tejada-Lapuerta A, Palla G, et al. Nicheformer: a foundation model for single-cell and spatial omics. *bioRxiv*, 2024, doi: 10.1101/2024.04.15.589472
- [51] Chen Y, Zou J. GenePT: a simple but effective foundation model for genes and cells built from ChatGPT. *bioRxiv*, 2023, doi: 10.1101/2023.10.16.562533
- [52] Aldarondo D, Merel J, Marshall JD, et al. A virtual rodent predicts the structure of neural activity across behaviors.

- Nature, 2024, 632: 594-602
- [53] Bunne C, Roohani Y, Rosen Y, et al. How to build the virtual cell with artificial intelligence: priorities and opportunities. *Cell*, 2024, 187: 7045-63
- [54] Yang X, Liu G, Feng G, et al. GeneCompass: deciphering universal gene regulatory mechanisms with a knowledge-informed cross-species foundation model. *Cell Res*, 2024, 34: 830-45
- [55] Hao M, Gong J, Zeng X, et al. Large-scale foundation model on single-cell transcriptomics. *Nat Methods*, 2024, 21: 1481-91
- [56] He Y, Fang P, Shan Y, et al. LucaOne: generalized biological foundation model with unified nucleic acid and protein language. *bioRxiv*, 2024, doi: 10.1101/2024.05.10.592927
- [57] Alameh MG, Semon A, Bayard NU, et al. A multivalent mRNA-LNP vaccine protects against *Clostridioides difficile* infection. *Science*, 2024, 386: 69-75
- [58] Mendez-Gomez HR, DeVries A, Castillo P, et al. RNA aggregates harness the danger response for potent cancer immunotherapy. *Cell*, 2024, 187: 2521-35
- [59] Koeberl D, Schulze A, Sondheimer N, et al. Interim analyses of a first-in-human phase 1/2 mRNA trial for propionic acidaemia. *Nature*, 2024, 628: 872-7
- [60] Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, et al. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 2024, 390: 1770-80
- [61] Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, et al. Efficacy and safety of donidalorsen for hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2024, 391: 21-31
- [62] Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, et al. Plozasiran, an RNA interference agent targeting APOC3, for mixed hyperlipidemia. *N Engl J Med*, 2024, 391: 899-912
- [63] Hou J, Zhang W, Xie Q, et al. Xalnesiran with or without an immunomodulator in chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2024, 391: 2097-109
- [64] Deng YT, You J, He Y, et al. Atlas of the plasma proteome in health and disease in 53,026 adults. *Cell*, 2025, 188: 253-71
- [65] Martin-Alonso C, Tabrizi S, Xiong K, et al. Priming agents transiently reduce the clearance of cell-free DNA to improve liquid biopsies. *Science*, 2024, 383: eadf2341
- [66] Li HD, Chen YQ, Li Y, et al. Harnessing virus flexibility to selectively capture and profile rare circulating target cells for precise cancer subtyping. *Nat Commun*, 2024, 15: 5849
- [67] Das S, Lyon CJ, Hu T. A panorama of extracellular vesicle applications: from biomarker detection to therapeutics. *ACS Nano*, 2024, 18: 9784-97
- [68] Guo Y, You J, Zhang Y, et al. Plasma proteomic profiles predict future dementia in healthy adults. *Nat Aging*, 2024, 4: 247-60
- [69] Monje M, Mahdi J, Majzner R, et al. Intravenous and intracranial GD2-CAR T cells for H3K27M⁺ diffuse midline gliomas. *Nature*, 2024, 637: 708-15
- [70] Choi BD, Gerstner ER, Frigault MJ, et al. Intraventricular CARv3-TEAM-E T cells in recurrent glioblastoma. *N Engl J Med*, 2024, 390: 1290-98
- [71] Steffin D, Ghatwai N, Montalbano A, et al. Interleukin-15-armoured GPC3 CAR T cells for patients with solid cancers. *Nature*, 2025, 637: 940-6
- [72] Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease - a case series with follow-up. *N Engl J Med*, 2024, 390: 687-700
- [73] Wang X, Wu X, Tan B, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis. *Cell*, 2024, 187: 4890-904
- [74] D'Angelo SP, Araujo DM, Abdul Razak AR, et al. Afamitresgene autoleucel for advanced synovial sarcoma and myxoid round cell liposarcoma (SPEARHEAD-1): an international, open-label, phase 2 trial. *Lancet*, 2024, 403: 1460-71
- [75] Lv J, Wang H, Cheng X, et al. AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial. *Lancet*, 2024, 403: 2317-25
- [76] Wang H, Chen Y, Lv J, et al. Bilateral gene therapy in children with autosomal recessive deafness 9: single-arm trial results. *Nat Med*, 2024, 30: 1898-904
- [77] Yang P, Pardon LP, Ho AC, et al. Safety and efficacy of ATSN-101 in patients with Leber congenital amaurosis caused by biallelic mutations in GUCY2D: a phase 1/2, multicentre, open-label, unilateral dose escalation study. *Lancet*, 2024, 404: 962-70
- [78] Greenberg B, Taylor M, Adler E, et al. Phase 1 study of AAV9.LAMP2B gene therapy in Danon disease. *N Engl J Med*, 2024, doi: 10.1056/NEJMoa2412392
- [79] Fontana M, Solomon SD, Kachadourian J, et al. CRISPR-Cas9 gene editing with nexiguran ziclumeran for ATTR cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2024, 391: 2231-41
- [80] Longhurst HJ, Lindsay K, Petersen RS, et al. CRISPR-Cas9 *in vivo* gene editing of KLKB1 for hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2024, 390: 432-41
- [81] Cohn DM, Gurugama P, Magerl M, et al. CRISPR-based therapy for hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2024, doi: 10.1056/NEJMoa2405734
- [82] Soma T, Oie Y, Takayanagi H, et al. Induced pluripotent stem-cell-derived corneal epithelium for transplant surgery: a single-arm, open-label, first-in-human interventional study in Japan. *Lancet*, 2024, 404: 1929-39
- [83] Wang S, Du Y, Zhang B, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. *Cell*, 2024, 187: 6152-64
- [84] Wu J, Li T, Guo M, et al. Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue. *Cell Discov*, 2024, 10: 45
- [85] Andersson-Rolf A, Groot K, Korving J, et al. Long-term *in vitro* expansion of a human fetal pancreas stem cell that generates all three pancreatic cell lineages. *Cell*, 2024, 187: 7394-413
- [86] Li J, Wiesinger A, Fokkert L, et al. Modeling the atrioventricular conduction axis using human pluripotent stem cell-derived cardiac assembloids. *Cell Stem Cell*,

- 2024, 31: 1667-84
- [87] Dardano M, Kleemiß F, Kosanke M, et al. Blood-generating heart-forming organoids recapitulate co-development of the human haematopoietic system and the embryonic heart. *Nat Cell Biol*, 2024, 26: 1984-96
- [88] Recalain T, Steinacher L, Gjeta B, et al. Human organoids with an autologous tissue-resident immune compartment. *Nature*, 2024, 633: 165-73
- [89] Santos AJM, Unen V, Lin Z, et al. A human autoimmune organoid model reveals IL-7 function in coeliac disease. *Nature*, 2024, 632: 401-10
- [90] Price FD, Matyas MN, Gehrke AR, et al. Organoid culture promotes dedifferentiation of mouse myoblasts into stem cells capable of complete muscle regeneration. *Nat Biotechnol*, 2024, doi: 10.1038/s41587-024-02344-7
- [91] Poirson J, Cho H, Dhillon A, et al. Proteome-scale discovery of protein degradation and stabilization effectors. *Nature*, 2024, 628: 878-86
- [92] Mercer JAM, DeCarlo SJ, Roy Burman SS, et al. Continuous evolution of compact protein degradation tags regulated by selective molecular glues. *Science*, 2024, 383: eadk4422
- [93] Lu P, Cheng Y, Xue L, et al. Selective degradation of multimeric proteins by TRIM21-based molecular glue and PROTAC degraders. *Cell*, 2024, 187: 7126-42
- [94] Chen Y, Pal S, Li W, et al. Engineered platelets as targeted protein degraders and application to breast cancer models. *Nat Biotechnol*, 2024, doi: 10.1038/s41587-024-02494-8
- [95] Hsia O, Hinterndorfer M, Cowan AD, et al. Targeted protein degradation via intramolecular bivalent glues. *Nature*, 2024, 627: 204-11
- [96] Liu Y, Liu R, Dong J, et al. Targeted protein degradation via cellular trafficking of nanoparticles. *Nat Nanotechnol*, 2024, doi: 10.1038/s41565-024-01801-3
- [97] Ting PY, Borikar S, Kerrigan JR, et al. A molecular glue degrader of the WIZ transcription factor for fetal hemoglobin induction. *Science*, 2024, 385: 91-9