

人口健康领域科技进展与趋势分析^{*}

许 丽 徐 萍 苏 燕 施慧琳 李祯祺 姚驰远 王 玥^{**}

(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/
中国科学院上海生命科学研究院,上海 200031)

摘 要:人口健康是重要的社会民生问题,科技是健康管理的有力保障。技术进步与学科会聚推动人口健康领域不断迈向数字化、智能化、系统化与工程化。本文重点梳理了 2018 年以来人口健康领域的重要战略规划和政策措施,综述了领域最新进展和重大突破,以把握健康科技领域的发展趋势、关注热点与研究前沿。在此基础上,进一步展望了领域未来发展愿景,并结合国际人口健康领域的发展态势,针对我国人口健康领域的发展提出了相关建议。

关键词:人口健康;战略规划;发展趋势

中图分类号:R-1 文献标识码:A doi:10.16507/j.issn.1006-6055.2019.08.002

Analysis of the Development Trends of Human Health Science and Technology^{*}

XU Li XU Ping SU Yan SHI Huilin LI Zhenqi YAO Chiyuan WANG Yue^{**}

(Shanghai Information Center for Life Science, Shanghai Institute of Nutrition and Health,
Shanghai Institutes for Biological Science, CAS, Shanghai 200031, China)

Abstract: Human health is an important social livelihood issue, and science and technology is a powerful guarantee for health management. Technology progress and disciplinary convergence promote human health towards digitalization, intellectualization, systematization and engineering. Based on the analysis of the important strategic plans and policy measures, and the summary of latest progress and major breakthroughs in the human health to grasp the development trend, hot spots and research frontiers in the field, the paper forecasts the future development prospects of human health, and puts forward some suggestions for the development of our country.

Key words: human health; strategic plans; development trend

颠覆性技术和跨学科技术正在改变生命科学与医学研究范式、疾病诊疗模式和健康产业业态。人口健康科技的数字化、智能化、系统化、工程化趋势愈加明显;改造、仿生、再生、创生能力不断加强;精准防诊治模式不断深化,早预防、早诊断的水平不断提高,新型疗法不断取得突破;跨组学研

究、人类表型组学、单细胞与细胞图谱研究,以及免疫视角的疾病发生机制受到重视。

1 健康科技国际规划与布局

1.1 各国出台专项规划保障健康科技创新

健康科技的发展与应用不断提高人类健康水

^{*} 中国科学院文献情报能力建设专项资助

^{**} 通讯作者, E-mail: wangyue@sibs.ac.cn

平,相关规划与计划体现了各国对该领域的重视。以欧美等为代表的发达国家围绕健康科技做出了系列部署,美国政府将健康科技列为国家研发优先领域,欧盟制定相关规划提出健康研究的发展主题及优先领域,英国也将发展健康产业作为脱欧后提振经济的重要战略,提出系列重大创新项目和配套措施。同时,我国高度重视健康科技的发展,相关规划与部署也将陆续发布实施。

美国一直关注健康科技并将之列为国家研发优先领域。2018 年 7 月,美国管理和预算办公室(OMB)与白宫科技政策办公室(OSTP)发布“2020 财年行政机构研发预算优先事项”备忘录^[1],将加强医学创新列入八大优先领域之一,提出应优先考虑基础医学研究,特别是个性化医疗、疾病预防和健康促进等;确保健康数据的安全性、互操作性、可访问性和可移植性;防范阿片类药物危机,遏制传染病并应对其他公共卫生威胁;关注退伍军人健康,特别注重保障心理健康和预防自杀;提高老年人和残疾人的独立性、安全性、福祉和健康。

欧盟持续资助健康相关科学研究。2018 年 6 月,欧盟委员会发布“地平线欧洲”计划实施方案提案^[2],提出 2021—2027 年的发展目标和行动路线。其中,健康领域共包含六个主题,分别是全生命周期健康研究,影响健康的环境与社会因素研究,非传染性疾病与罕见病管理与防控,传染病研究与应对,卫生和保健相关工具、技术和数字化解决方案制定,卫生保健系统改革^[3]。此外,“欧盟创新药物计划”也发布了 2019 年工作的 10 个优先领域^[4](糖尿病和代谢紊乱,神经退行性疾病及其他神经科学相关研究,免疫学,感染性疾病控制,临床转化的安全性,大数据、数字医疗、临床试验及相关监管,肿瘤,先进疗法临床转化)以及其

他推进工作,并持续支持前期已取得进步的研究。

英国大力发展健康产业,作为脱欧后提振经济的重要战略举措。2017 年底,英国发布《英国创新署:2017—2018 年实施计划》^[5],提出了推动企业技术创新及商业转化的系列新举措,在健康与生命科学领域主要关注 6 个优先领域,包括开发新型临床前研究模型、技术和方法,加速新药研发;提高先进疗法的研发规模和产出;聚焦精准医疗,提高诊疗效果,并创新产品销售模式;利用前沿技术提高农业生产力;革新食品技术和工艺,提高食品质量;利用生物技术应对健康、食物和能源领域的挑战。2018 年 12 月,英国发布第二轮《产业战略:生命科学部门协定》^[6],进一步推出系列重大创新项目和配套措施,包括建设世界领先的健康队列;未来 5 年完成全球首个 100 万人全基因组测序,以及 500 万人基因组分析;支持数字病理学和放射学计划;支持建设区域数字创新中心网络,提供专家临床研究数据服务,以及推动数据分析和共享。

我国也高度重视健康科技的发展,并将其列为重点关注领域进行规划部署。2019 年,由 16 部委员编制的《国家生物技术的发展战略纲要》即将发布,该纲要将加快生物医药等重点产业技术的突破和应用;“十四五”卫生健康规划前期研究也正在组织开展。列入“十三五”规划“科技创新 2030—重大项目”的脑科学与类脑研究、健康保障 2 个健康领域项目,也将于 2019 年全面启动实施。

1.2 国际大科学计划陆续酝酿启动

科学界逐渐认识到全球合作的必要性,积极探索开展协作,国际大科学计划陆续酝酿启动。2018 年 11 月,“地球生物基因组计划(EBP)”启动,计划在 10 年内对约 150 万种已知真核生物进

行测序和序列注释,该计划由美国加州大学戴维斯分校科学家于 2017 年 2 月发出倡议,获得美国、英国、挪威、巴西、中国等多个国家科学家积极响应。2018 年 3 月,科学家在《科学》上发文,宣布启动全球病毒组计划(The Global Virome Project),这是一项国际合作计划,耗资 12 亿美元,历时 10 年,旨在鉴定出地球上大部分未知病毒,并阻止其传播。与此同时,国际脑科学计划开始推进,继欧洲、日本、韩国、美国和澳大利亚 5 个国家/地区的脑科学研究计划代表于 2017 年底签署《发起国际脑科学计划(IBM)的意向声明》后,中国与加拿大也积极响应。2018 年,国际脑科学计划通过多次会议确定了其愿景、目标及组织架构,于 2019 年初成立实体机构推动计划的实施,并发布了“下一代神经科学网络(NeuroNex)”资助项目^[7],旨在建立全球性的神经科学技术研究与资助网络,共同解决神经科学问题。

1.3 热点领域专项规划相继布局实施

细胞图谱、生物大数据的标准化与高效利用、基因编辑技术、脑科学、精准医学、人工智能医学影像以及抗微生物药物耐药性是健康科技领域的关注热点,各国围绕这些领域相继推出一系列专项计划。

细胞图谱研究逐渐受到各国政府重视。在陈-扎克伯格计划(CZI)资助下,“人类细胞图谱计划(HCA)”自 2016 年启动以来,已开展 123 个研究项目,并获得首批细胞分析数据^[8]。欧盟“地平线 2020”计划、英国医学研究理事会,以及维康信托基金等私营基金均向 HCA 计划投资。美国国立卫生研究院(NIH)也启动细胞图谱相关计划——“人类生物分子图谱计划(HuB-MAP)”^[9]与之协同推进,显示出对该领域发展前景的认同。

各国持续关注并推进生物大数据的标准化与高效利用。2018 年 6 月,美国 NIH 发布《数据科学战略计划》^[10],为其“生物医药数据科学生态系统现代化建设”制定发展路线图,核心目标包括解决数据存储的高效性和安全性问题,以及实现数据的最大化利用;为数据使用中涉及的成果产出、使用过程的高效性和安全性,以及相关伦理问题制定相应的策略方针,确保由 NIH 资助的全部数据科学活动和相应产品符合可查找、可访问、可交互、可再用的原则。英国健康数据研究所于 2019 年 4 月发布《研究所一体化战略(2019—2020)》^[11],提出基于大规模数据和先进分析方法,改善科研和临床现状、提升公共健康水平的 20 年愿景,并制定了 6 项优先行动计划,具体包括创建人类表型组计划,促进健康数据科学工具和技术的应用,加速发现复杂疾病成因,推动更好、更快、更有效的临床试验开展,改善公共卫生状况,以及加快数字医疗发展。日本科学技术振兴机构研发战略中心也于 2019 年 4 月提出“推进数据整合和人类生物医学研究”战略建议^[12],以推动个体化预防/预测医学新医疗模式的实现,也将疾病和医学知识结构化/构建下一代电子病历系统列入 9 个关键主题之一。

基因编辑技术的进步推动生命科学领域的跨越发展,各国继续加大力度推动其创新,同时也开始探讨监管问题。2018 年初,美国 NIH 宣布投入 1.9 亿美元资助体细胞基因编辑研究^[13],旨在开发高质量的基因编辑技术,以保证体细胞基因编辑的安全性和有效性,并实现研究工具和数据资源的共享;2018 年 10 月,美国食品药品监督管理局(FDA)发布《动植物生物技术创新行动计划》^[14],提出通过提供高质量的技术支持,及制定相关政策与监管制度,以规避风险、保证基因编辑

等技术的安全创新,并计划于 2019 年发布相关监管指导文件。同时,全球经济合作及发展组织(OECD)从经济、法律和社会的角度,详细探讨了基因编辑技术应用于医学等领域所带来的益处与风险,并探讨了其监管、创新政策和未来发展等问题^[15]。

美、欧、日等国家/地区的脑科学研究持续推进,我国的脑科学研究计划也有望实施。根据美国 NIH 在 BRAIN 计划提出之初的规划^[16],2021 财年该计划将进入第二阶段(BRAIN 2.0)。2019 年初,NIH 推出 BRAIN 2.0 规划的征求意见稿^[17],对研究脑细胞类型多样性、绘制多尺度脑图谱、理解脑活动的神经回路机制、探索脑结构与功能关联、开发脑研究的理论和数据分析工具、创新神经科学研究技术、整合以上新技术全面解析脑活动 7 个优先领域的进展进行评估,并提出中短期和长期目标。侧重于人脑模拟的欧盟人脑计划(HBP)持续资助相关研究,并推出了全球最大的“人造大脑”SpiNNaker;欧洲大脑理事会(EBC)与欧盟联合启动“欧洲大脑研究区域”(EBRA)合作项目^[18],促进对欧洲及全球脑计划的协调支持、数据共享和基础设施保障。日本的脑图谱计划(Brain/MINDS)建立数据门户网站^[19],并推出猕猴基因图谱(Marmoset Gene Atlas)数据库^[20]。我国列入“十三五”规划的“脑科学与类脑研究”也有望于 2019 年全面启动实施,旨在以脑认知原理为主体,以类脑计算与脑机智能、脑重大疾病诊治为两翼,搭建关键技术平台,抢占脑科学前沿研究制高点。

精准医学研究持续推进。2018 年,美国精准医学计划百万人队列项目正式开放全国招募^[21];英国“十万人基因组计划”完成,将启动全球首个 100 万人全基因组测序,并计划在同一阶段完成

全球最大规模(500 万人)的人群基因组分析。我国“精准医学研究”重点专项百万人群队列部署完成、十万人基因组计划正式启动。

人工智能(AI)向健康科技领域的渗透正在改变医疗供给模式,重构健康服务体系,尤其是在医学影像领域的应用正快速实现。继美国国家科学与技术委员会(NSTC)于 2017 年底发布《医学影像研发路线图》^[22],将加强 AI 在医学影像中的应用作为领域的四大目标之一,2019 年上半年,美国 NIH 相继发布了《人工智能+医学影像的基础研究路线图》^[23]和《人工智能+医学影像的转化研究路线图》^[24],针对 AI 应用于医学影像的基础研究和临床转化,分别提出了优先发展方向。其中,基础研究方面,应优先发展能产生可解读图像的图像重建技术、对电子病历等数据源中图像的自动标注方法、针对复杂医学影像数据的机器学习算法、可解释诊疗建议的机器学习算法、实现影像数据的去识别化及共享的有效方法 5 个方向;临床转化方面,应优先发展 AI 软件用例、数据可获取性、应用于临床实践的算法的安全性和有效性、AI 算法临床集成标准 4 个方向,以推动 AI 在医学影像中的应用。2018 年 11 月,英国商业、能源与工业战略部宣布建立 5 个 AI 数字化病理与成像卓越中心^[25],以推动 AI 技术赋能医学影像分析等,提高疾病早期诊断和临床决策效率。

抗微生物药物耐药性已经成为迫切需要解决的全球性重大健康问题,联合国与各国政府倡导将其纳入国家计划。2019 年 4 月,联合国发布报告《时不我待:应对耐药感染保护人类未来》^[26],依据健康一体化(One Health)方针,提出四项建议,包括将该问题纳入国家计划,提高投资和加强能力建设;加强监管,使医务人员谨慎、负责任地使用抗微生物药物;增加投入,研发应对耐药

性问题的新技术;逐步减少在农业生产领域中抗微生物药物的大规模使用。英国政府自 2000 年以来一直倡导采取行动解决抗微生物药物耐药性 (AMR) 问题,并于 2013 年首次制定了 5 年战略计划。2019 年初,英国政府发布抗微生物药物耐药性 20 年展望^[27]和 5 年行动计划^[28],以在 2040 年前有效遏制、控制和减轻抗微生物药物耐药性。作为实现 20 年展望的第一步,5 年行动计划集中讨论了应对 AMR 的 3 个关键途径,即减少对抗微生物药物的需求及接触、优化对抗微生物药物使用的管理、增加创新投入以保障抗微生物药物的供应和可获得性。

2 健康科技发展趋势及重要研究进展

2.1 生命解析更加系统化,不断取得突破

三代测序技术助力高质量基因组图谱的绘制,生成首个完整精确的人类 Y 染色体着丝粒图谱^[29]。单细胞转录组测序技术进步使不同细胞类型得以精确识别和标记,为细胞图谱绘制铺平道路^[30]。修饰蛋白质富集技术和质谱分析技术的进步推进蛋白质修饰组学研究向深度覆盖、高特异性、高通量方向发展,以更好地应用于生物标志物和药物靶标发现以及疾病病理研究^[31]。代谢组学已被广泛应用于鉴定生物标志物和表征生物作用机制^[32]。美国“癌症基因组图谱 (TCGA) 计划”基于多组学数据和临床数据的综合分析,成功绘制出“泛癌症图谱”(Pan-Cancer Atlas)^[33]。2018 年《自然》杂志展望可能改变生命科学研究的六大技术,提出“连接基因型和表型”是了解疾病发生、发展机制并开发新疗法的有效手段;利用表型组研究新方法“表型风险分数”预测人类遗传性疾病,表现出良好的应用潜力^[34]。

单细胞技术的发展和细胞图谱绘制推动细胞

层面的研究,新方向和新突破正在酝酿。STAR-map 方法^[35]与识别体内细胞亚型的高通量单细胞研究技术^[36]相继面世,有助于基因和细胞的空间信息分析。热带爪蟾^[37]、斑马鱼^[38]胚胎发育图谱实现在单细胞水平上追踪生物体发育过程,入选《科学》杂志评选的 2018 年十大科学突破;小鼠下丘脑视前区细胞空间图谱^[39]为更好理解大脑运作方式奠定基础;肝癌^[40]、非小细胞肺癌^[41]和结直肠癌^[42]微环境 T 细胞图谱为免疫治疗提供新的指导性思路。

2.2 人工智能与脑科学研究不断深入

可视化技术及类脑芯片的开发推动脑科学研究迈出新步伐,相关研究持续突破。技术上,基于 G 蛋白偶联受体的乙酰胆碱传感器 (GACH)^[43]实现了神经元交流的可视化;模拟血脑屏障的新型类脑芯片^[44]可作为研究血脑屏障与大脑相互作用的有效模型。在脑细胞普查和基因组研究方面,美国 BRAIN 计划细胞普查网络 (BICCN) 项目首批数据包含 130 多万个鼠脑细胞的分子特征和解剖学数据。

2018 年,人工智能技术用于疾病风险预测、诊断和病理分析的研究突破不断,如利用 AI 预测个体患急性骨髓性白血病^[45]、心血管疾病^[46]的风险,完成了脑肿瘤^[47]、肺癌的诊断与分型以及眼部疾病诊断。AI 医疗产品相继获批,如美国食品药品监督管理局 (FDA) 相继批准检测糖尿病患者视网膜病变的 AI 设备 IDx-DR、基于脑部 CT 图像的 AI 辅助分诊产品。

2.3 改造、仿生、再生、创生能力不断加强

基因编辑技术不断优化,推动相关领域变革性发展。基因编辑技术在编辑效率、精准度方面不断优化,高通量精确基因编辑可高效创建大量特定遗传变异^[48-50],实现 C 与 T^[51]、mC 至 T^[52] 的

精准编辑,安全性得到进一步提升^[53,54];同时,Cas14 酶^[55]、Cas13d 酶^[56,57]、ScCas9 酶^[58]、xCas9 酶^[59]、CasRx 酶^[60]等的开发进一步扩充了 CRISPR 系统的工具箱。应用上,基因编辑技术先后在人工改造染色体^[61]、细胞发育谱系追踪^[62,63]、动物模型构建^[64,65]等领域取得突破性进展,在治疗线粒体疾病^[66,67]和单基因突变遗传病^[68,69]中的潜力开始显现,临床试验陆续获得批准开展。

再生医学应用转化进程不断推进。基础研究方面,成功构建孤雄小鼠^[70],首次实现人类卵原细胞的体外构建^[71],发现造血干细胞归巢机制^[72]。临床研究方面,利用干细胞结合基因疗法使眼盲小鼠重新产生视觉反应^[73];组织工程疗法在多种疾病治疗中展现出稳定效果,我国首例接受干细胞结合复合胶原支架治疗卵巢早衰的患者成功产下健康婴儿;3D 生物打印技术持续优化,在保证细胞存活率和多层结构同步打印等方面获得突破^[74],助力组织工程技术的升级;人类大脑类器官已经实现在小鼠体内的长时间存活^[75]。此外,我国成功构建了世界首例体细胞克隆猴^[76],对灵长类疾病模型的建立具有重要意义;首次实现猪心脏在狒狒体内的长期存活^[77],为人类心脏的异种移植奠定坚实基础。

合成生物学研究从单一生物部件的设计,拓展到对多种基本部件和模块的整合。首次实现人工创建单条染色体的真核细胞^[78]。基于末端脱氧核苷酸转移酶(TdT)的寡核苷酸合成策略^[79]、能够低成本构建大型基因文库的 DropSynth 技术^[80],预示基因合成迈向高效率与低成本。SCRaMbLED 等^[81-86]一系列宏合成生物学技术能够控制工程生命系统的进化。合成生物学不但在 DNA 编写器和分子记录器、组织细胞编程、生物

电子学融合等技术领域不断拓展,而且在基础生物化学、临床疾病诊疗、商品工业生产等应用领域进一步推广。

2.4 精准医学研究不断推进,新型疗法取得突破

精准医学理念下,疾病分类模式、诊断方式,以及药物开发思路与审批标准发生改变。脑肿瘤^[87]、头颈癌^[88]、胃癌^[89]等精准分型均有新突破;FDA 相继批准首款针对泛实体瘤的全面基因组分析(CGP)伴随诊断产品 FoundationOne CDx、直接面向消费者的癌症风险 BRCA 基因检测产品。我国相关创新活跃,多个自主研发的液体活检产品及 PD-1 单抗药物相继获批上市,对国内患者临床用药选择有积极意义。

自 2017 年首个基因疗法诺华 Kymriah 上市后,免疫治疗研究热度攀升,成为产业投资热点。免疫治疗抵抗^[90,91]研究取得多项重要突破,新药发现和临床试验成果突出,有望推广应用于更多适应症。研究人员利用异体 T 细胞治愈进行性多灶性白质脑病(PML)多例患者^[92]。葛兰素史克公司研发了干扰素基因刺激蛋白(STING)的小分子激动剂,为肿瘤免疫治疗提供新的候选药物^[93]。

基因疗法、RNAi 疗法等新型疗法从临床走向应用。2018 年,FDA 发布一系列针对特定疾病的基因疗法指南草案,为基因疗法的临床前测试、临床试验设计和产品开发提供规范和指导。8 月,FDA 批准首个基于核酸干扰(RNAi)技术的治疗药物 Onpattro,用于治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性(hATTR)引发神经损伤的成人患者^[94]。

人类微生物组与健康研究从菌群普查和关联性研究,向因果机制揭示和应用性研究迈进。美国克利夫兰诊所等开发出基于胆碱类似物阻止肠

道微生物分泌三甲胺 N-氧化物,从而显著降低心血管疾病风险^[95]等人体微生物组调控的疾病疗法。研究证实,益生菌肠道定植存在个体化差异^[96],抗生素治疗后使用益生菌会阻碍肠道微生物组的恢复^[97]。

3 结语与未来展望

当今,科技竞争日益加剧,健康科技与产业更是各国战略必争领域。结合国际人口健康领域的发展态势,对我国未来该领域的发展提出以下建议:

1) 针对领域发展新趋势,制定与之相适应的科技规划与管理体系

学科会聚、技术驱动、创新要素整合,推动健康科技进程不断加速,基础研究、转化研究、产业应用的界限愈加模糊,创新和产业链条大大缩短,企业创新空前活跃,由原来的转化和产业开发为主向基础研究渗透。在此趋势下,更加需要与之相匹配的、灵活的、更能激发创新活力、创新主体更加融合的科技规划与管理体系。

2) 瞄准领域重大科学问题,积极牵头和参与国际大科学计划

生命科学已经进入大科学、大发现时代,许多科学问题的研究范围、规模、成本和复杂性远远超出一个国家的能力,必须开展双边和多边的科技合作,甚至是全球合作。与此同时,我国已出台政策鼓励积极牵头组织国际大科学计划。生命科学作为最为活跃的领域之一,新兴技术和重大发现不断涌现,因此,需积极组织专家研讨凝练领域重大科学问题,酝酿组织、发起国际大科学计划,以提升我国在该领域的科研水平,实现引领发展的目标。

3) 关注前沿新兴技术发展,健全监管政策与

伦理体系

人工智能、基因编辑、合成生物学、再生医学等新兴技术的快速发展,给监管和伦理带来挑战,需及时制定相应监管政策和伦理规范,应对新兴技术可能带来的安全风险和伦理问题,引导我国健康产业的规范化有序发展。

参考文献

[1] White House. Memorandum for the Heads of Executive Departments and Agencies [EB/OL]. 2018-07-31. <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2018/07/M-18-22.pdf>.

[2] EU. Proposal for a Decision of the European Parliament and of the Council on Establishing the Specific Programme Implementing Horizon Europe-the Framework Programme for Research and Innovation [EB/OL]. 2018-06-07. https://ec.europa.eu/commission/sites/beta-political/files/budget-may2018-horizon-europe-decision_en.pdf.

[3] 徐萍,王玥,许丽,等. 人口健康领域科技进展与趋势分析[J]. 世界科技研究与发展,2018,40(4):227-236.

XU Ping, WANG Yue, XU Li, et al. Analysis of the Development Trends of Human Health Sciences and Technology[J]. World Sci-Tech R&D, 2018, 40(4):227-236.

[4] IMI. 2019 Annual Work Plan and Budget [EB/OL]. 2018-12-12. https://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/reference-documents/AWP_and_Budget_2019_adopted_on_12_December_2018.pdf.

[5] Innovate UK. Innovate UK: Delivery Plan 2017-2018 [EB/OL]. 2017-12-15. [第 422 页

www.globesci.com](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attach-</p></div><div data-bbox=)

- ment_data/file/668383/16. 8011. 01 _ Innovate _ UK_Delivery_plan_FINAL. pdf.
- [6] HM Government. Industrial Strategy: Life Sciences Sector Deal 2 [EB/OL]. 2018-12-05. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/761588/life-sciences-sector-deal-2-web-ready-version.pdf.
- [7] IBI. Next Generation Networks for Neuroscience (NeuroNex) Funding Opportunity [EB/OL]. 2019-04-07. <https://www.internationalbraininitiative.org/news/next-generation-networks-neuroscience-neuronex-funding-opportunity>.
- [8] Human Cell Atlas. Human Cell Atlas Takes First Steps towards Understanding Early Human Development: First 250 Thousand Developmental Cells Sequenced [EB/OL]. 2018-03-08. <https://www.humancellatlas.org/news/15>.
- [9] NIH. NIH to Build a Detailed Map of Cells within the Human Body [EB/OL]. 2018-09-26. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-build-detailed-map-cells-within-human-body>.
- [10] NIH. NIH Releases Strategic Plan for Data Science [EB/OL]. 2018-06-04. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-releases-strategic-plan-data-science>.
- [11] Health Data Research UK. One Institute Strategy 2019/20 [EB/OL]. 2019-04-12. <https://www.hdr.uk.ac.uk/wp-content/uploads/2019/04/HDR-UK-One-Institute-Strategy-compressed-1.pdf>.
- [12] JST. Strategic Proposal Promoting “Integration of Bio-Medical Things (IoBMT)” [EB/OL]. 2019-04-03. <http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2018/SP/CRDS-FY2018-SP-06.pdf>.
- [13] NIH. NIH to Launch Genome Editing Research Program [EB/OL]. 2018-01-23. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launch-genome-editing-research-program>.
- [14] FDA. FDA’s Plant and Animal Biotechnology Innovation Action Plan [EB/OL]. 2018-11-27. <https://www.fda.gov/downloads/Safety/Biotechnology/UCM624517.pdf>.
- [15] OECD. Gene Editing in International Context: Scientific, Economic and Social Issues Across Sectors [EB/OL]. 2018-03-18. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/38a54acb-en.pdf?expires=1522421924&id=id&accname=guest&checksum=008913443BD07B98037AB849D8F6BBCD>.
- [16] NIH. BRAIN 2025: A Scientific Vision [EB/OL]. 2014-06-05. https://braininitiative.nih.gov/sites/default/files/pdfs/brain2025_508c.pdf.
- [17] NIH. The Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Initiative 2.0-From Cells to Circuits, toward Cures [EB/OL]. 2019-05-30. <https://braininitiative.nih.gov/strategic-planning/acd-working-group/brain-research-through-advancing-innovative-neurotechnologies>.
- [18] HBP. European Brain Research Area (EBRA) Project Launched [EB/OL]. 2018-11-19. <https://www.humanbrainproject.eu/en/follow-hbp/news/european-brain-research-area-ebra-project-launched/>.
- [19] Brain/MINDS. Brain/MINDS Data Portal [EB/OL]. 2017-03-21. <https://www.brainminds.riken.jp/>.
- [20] Brain/MINDS. Marmoset Gene Atlas [EB/OL].

2019-05-30. <https://gene-atlas.brainminds.riken.jp/>.

[21] NIH. NIH Announces National Enrollment Date for All of Us Research Program to Advance Precision Medicine [EB/OL]. 2018-05-01. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-announces-national-enrollment-date-all-us-research-program-advance-precision-medicine>.

[22] NSTC. Roadmap for Medical Imaging Research and Development [EB/OL]. 2017-12-31. <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2017/12/Roadmap-for-Medical-Imaging-Research-and-Development-2017.pdf>.

[23] CURTIS P L, BIBB A, BRADLEY J E, et al. A Roadmap for Foundational Research on Artificial Intelligence in Medical Imaging: from the 2018 NIH/RSNA/ACR/The Academy Workshop [J]. Radiology, 2019, 291 (3) : 781-791.

[24] BIBB A J, STEVEN E S, CURTIS P L, et al. A Road Map for Translational Research on Artificial Intelligence in Medical Imaging: from the 2018 National Institutes of Health/RSNA/ACR/The Academy Workshop [J]. ACR, 2019, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.04.014>.

[25] DBEIS. Artificial Intelligence to Help Save Lives at Five New Technology Centers [EB/OL]. 2018-11-06. <https://www.gov.uk/government/news/artificial-intelligence-to-help-save-lives-at-five-new-technology-centres>.

[26] WHO. No Time to Wait; Securing the Future from Drug-Resistant Infections [EB/OL]. 2019-04-29. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/>.

[27] HM Government. The UK's 20-Year Vision for Antimicrobial Resistance [EB/OL]. 2019-01-24. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/773065/uk-20-year-vision-for-antimicrobial-resistance.pdf.

[28] HM Government. Tackling Antimicrobial Resistance 2019-2024 [EB/OL]. 2019-01-24. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/773130/uk-amr-5-year-national-action-plan.pdf.

[29] JAIN M, OLSEN H E, TURNER D J, et al. Linear Assembly of a Human Centromere on the Y Chromosome [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36 (4) : 321-323.

[30] HAN X, WANG R, ZHOU Y, et al. Mapping the Mouse Cell Atlas by Microwell-seq [J]. Cell, 2018, 172 (5) : 1091-1107.

[31] LIU J J, KIRTI S, LUCA Z, et al. In Vivo Brain GPCR Signaling Elucidated by Phosphoproteomics [J]. Science, 2018, 360 (6395) : eaao4927.

[32] GUIJAS C, MONTENEGRO-BURKE J R, WARTH B, et al. Metabolomics Activity Screening for Identifying Metabolites that Modulate Phenotype [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36 (4) : 316-320.

[33] TCGA. Welcome to the Pan-Cancer Atlas [EB/OL]. 2018-04-05. <https://www.cell.com/pb-assets/consortium/PanCancerAtlas/PanCani3/index.html?code=cell-site>.

[34] BASTARACHE L, HUGHEY J J, HEBBRING S, et al. Phenotype Risk Scores Identify Patients with Unrecognized Mendelian Disease Patterns [J]. Science, 2018, 359 (6381) : 1233-1239.

- [35] WANG X, ALLEN W E, WRIGHT M A, et al. Three-Dimensional Intact-Tissue Sequencing of Single-Cell Transcriptional States [J]. Science, 2018; eaat5691.
- [36] MULQUEEN R M, POKHOLOK D, NORBERG S J, et al. Highly Scalable Generation of DNA Methylation Profiles in Single Cells [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36(5):428.
- [37] BRIGGS J A, WEINREB C, WAGNER D E, et al. The Dynamics of Gene Expression in Vertebrate Embryogenesis at Single-Cell Resolution [J]. Science, 2018, 360(6392):eaar5780.
- [38] WAGNER D E, WEINREB C, COLLINS Z M, et al. Single-Cell Mapping of Gene Expression Landscapes and Lineage in the Zebrafish Embryo [J]. Science, 2018, 360(6392):981-987.
- [39] MOFFITT J R, BAMBAH-MUKKU D, EICHORN S W, et al. Molecular, Spatial, and Functional Single-Cell Profiling of the Hypothalamic Preoptic Region [J]. Science, 2018, 362(6416):eaau5324.
- [40] ZHENG C, ZHENG L, YOO J K, et al. Landscape of Infiltrating T Cells in Liver Cancer Revealed by Single-Cell Sequencing [J]. Cell, 2017, 169(7):1342-1356. e16.
- [41] GUO X, ZHANG Y, ZHENG L, et al. Global Characterization of T Cells in Non-Small-Cell Lung Cancer by Single-Cell Sequencing [J]. Nature Medicine, 2018, 24(7):978.
- [42] ZHANG L, YU X, ZHENG L, et al. Lineage Tracking Reveals Dynamic Relationships of T Cells in Colorectal Cancer [J]. Nature, 2018, 564(7735):268.
- [43] JING Miao, ZHANG Peng, WANG Guangfu, et al. A Genetically Encoded Fluorescent Acetylcholine Indicator for in Vitro and in Vivo Studies [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36:726-737.
- [44] BEN M M, ANNA H, EDWARD A F, et al. A Linked Organ-on-Chip Model of the Human Neurovascular Unit Reveals the Metabolic Coupling of Endothelial and Neuronal Cells [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36:865-874.
- [45] SAGI A, GRACE C, STANLEY W K NG, et al. Prediction of Acute Myeloid Leukaemia Risk in Healthy Individuals [J]. Nature, 2018, 559:400-404.
- [46] RYAN P, AVINASH V. VARADARAJAN K B, et al. Prediction of Cardiovascular Risk Factors From Retinal Fundus Photographs via Deep Learning [J]. Nature Biomedical Engineering, 2018, 2:158-164.
- [47] DAVID C, DAVID T W J, MARTIN S, et al. DNA Methylation-Based Classification of Central Nervous System Tumours [J]. Nature, 2018, 555:469-474.
- [48] GUO X, CHAVEZ A, TUNG A, et al. High-Throughput Creation and Functional Profiling of DNA Sequence Variant Libraries Using Cas9 in Yeast [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36:540-546.
- [49] BAO Z, HAMEDIRAD M, XUE P, et al. Genome-Scale Engineering of *Saccharomyces Cerevisiae* with Single-Nucleotide Precision [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36:505-508.
- [50] ROY K R, SMITH J D, VONESCH S C, et al. Multiplexed Precision Genome Editing with Trackable Genomic Barcodes in Yeast [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36:512-520.

- [51] LI X, WANG Y, LIU Y, et al. Base Editing with a Cpf1-Cytidine Deaminase Fusion [J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36:324-327.
- [52] WANG X, LI J, WANG Y, et al. Efficient Base Editing in Methylated Regions with a Human Apobec3a-CAS9 Fusion [J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36:946-949.
- [53] ROTH T L, PUIGSAUS C, YU R, et al. Reprogramming Human T Cell Function and Specificity with Non-Viral Genome Targeting [J]. *Nature*, 2018, 559:405-409.
- [54] PINAR A, BOBBIN M L, GUO J A, et al. In Vivo Crispr Editing with No Detectable Genome-Wide Off-Target Mutations [J]. *Nature*, 2018, 561:416-419.
- [55] LUCAS B H, DAVID B, JANICE S C, et al. Programmed DNA Destruction by Miniature CRISPR-CAS14 Enzymes [J]. *Science*, 2018, 362:839-842.
- [56] YAN W X, CHONG S, ZHANG H, et al. Cas13d is a Compact RNA-Targeting Type vi Crispr Effector Positively Modulated by a Wyl-Domain-Containing Accessory Protein [J]. *Molecular cell*, 2018, 70(2):327-339.
- [57] ZHANG C, KONERMANN S, BRIDEAU N J, et al. Structural Basis for the RNA-Guided Ribonuclease Activity of Crispr-Cas13d [J]. *Cell*, 2018, 175(1):212-223.
- [58] CHATTERJEE P, JAKIMO N, JACOBSON J M. Minimal Pam Specificity of a Highly Similar Spcas9 Ortholog [J]. *Science Advances*, 2018, 4(10):0766.
- [59] HU J H, MILLER S M, GEURTS M H, et al. Evolved Cas9 Variants with Broad Pam Compatibility and High DNA Specificity [J]. *Nature*, 2018, 556:57-63.
- [60] KONERMANN S, LOTFY P, BRIDEAU N J, et al. Transcriptome Engineering with RNA-Targeting Type Vi-D Crispr Effectors [J]. *Cell*, 2018, 173(3):665-676.
- [61] SHAO Y, NING L, WU Z, et al. Creating a Functional Single-Chromosome Yeast [J]. *Nature*, 2018, 560:331-335.
- [62] SPANJAARD B, HU B, MITIC N, et al. Simultaneous Lineage Tracing and Cell-Type Identification Using Crispr-Cas9-Induced Genetic Scars [J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36:469-473.
- [63] REZA K, KIAN K, LEO M, et al. Developmental Barcoding of Whole Mouse via Homing Crispr [J]. *Science*, 2018, 361:eaat9804.
- [64] WEIQI Z, HAIFENG W, GUIHAI F, et al. Sirt6 Deficiency Results in Developmental Retardation in Cynomolgus Monkeys [J]. *Nature*, 2018, 560:661-665.
- [65] YAN S, TU Z, LIU Z, et al. A Huntingtin Knockin Pig Model Recapitulates Features of Selective Neurodegeneration in Huntington's Disease [J]. *Cell*, 2018, 173(4):989-1002.
- [66] BACMAN S R, KAUPPILA J H K, PEREIRA C V, et al. Mitotane Reduces Mutant Mtdna Load and Restores Trna Levels in a Mouse Model of Heteroplasmic Mtdna Mutation [J]. *Nature Medicine*, 2018, 24:1696-1700.
- [67] PAYAM A G, CARLO V, MARIE-LUNE S, et al. Genome Editing in Mitochondria Corrects a Pathogenic Mtdna Mutation in Vivo [J]. *Nature Medicine*, 2018, 24:1691-1695.
- [68] ROSSIDIS A C, STRATIGIS J D, CHADWICK A

- C, et al. In Utero Crispr-Mediated Therapeutic Editing of Metabolic Genes [J]. *Nature Medicine*, 2018, 24:1513-1518.
- [69] VILLIGER L, GRISCH-CHAN H M, LINDSAY H, et al. Treatment of a Metabolic Liver Disease by in Vivo Genome Base Editing in Adult Mice [J]. *Nature Medicine*, 2018, 24:1519-1525.
- [70] LI Z K, WANG L Y, WANG L B, et al. Generation of Bimaternal and Bipaternal Mice from Hypomethylated Haploid Escs with Imprinting Region Deletions [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(5): 665-676.
- [71] YAMASHIRO C, SASAKI K, YABUTA Y, et al. Generation of Human Oogonia from Induced Pluripotent Stem Cells in Vitro [J]. *Science*, 2018: eaat1674.
- [72] LI D, XUE W, LI M, et al. Vcam-1 + Macrophages Guide the Homing of Hsps to a Vascular Niche [J]. *Nature*, 2018, 564:119-124.
- [73] YAO K, QIU S, WANG Y V, et al. Restoration of Vision after De Novo Genesis of Rod Photoreceptors in Mammalian Retinas [J]. *Nature*, 2018, 560(7719):484-488.
- [74] PI Q, MAHARJAN S, YAN X, et al. Digitally Tunable Microfluidic Bioprinting of Multilayered Cannular Tissues [J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(43):1706913.
- [75] MANSOUR A A F, GONÇALVES J T, BLOYD C W, et al. An in Vivo Model of Functional and Vascularized Human Brain Organoids [J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36:432-441.
- [76] LIU Z, CAI Y, WANG Y, et al. Cloning of Macaque Monkeys by Somatic Cell Nuclear Transfer [J]. *Cell*, 2018, 172:1-7
- [77] MATTHIAS L, TANJA M, BRUNO R, et al. Consistent Success in Life-Supporting Porcine Cardiac Xenotransplantation [J]. *Nature*, 2018, 564:430-433.
- [78] SHAO Y, LU N, WU Z, et al. Creating a Functional Single-Chromosome Yeast [J]. *Nature*, 2018, 560(7718):331.
- [79] PALLUK S, ARLOW D H, DE ROND T, et al. De Novo DNA Synthesis Using Polymerase-Nucleotide Conjugates [J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36:645-650.
- [80] PLESA C, SIDORE A M, LUBOCK N B, et al. Multiplexed Gene Synthesis in Emulsions for Exploring Protein Functional Landscapes [J]. *Science*, 2018, 359(6373):343-347.
- [81] LUO Z, WANG L, WANG Y, et al. Identifying and Characterizing Scrambled Synthetic Yeast Using Rescues [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1):1930.
- [82] HOCHREIN L, MITCHELL L A, SCHULZ K, et al. L-Scramble As a Tool for Light-Controlled Cre-Mediated Recombination in Yeast [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1):1931.
- [83] JIA B, WU Y, LI B Z, et al. Precise Control of Scramble in Synthetic Haploid and Diploid Yeast [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1):1933.
- [84] SHEN M J, WU Y, YANG K, et al. Heterozygous Diploid and Interspecies Scrambleing [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1):1934.
- [85] WU Y, ZHU R Y, MITCHELL L A, et al. In Vitro DNA Scramble [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1):1935.
- [86] LIU W, LUO Z, WANG Y, et al. Rapid Pathway Prototyping and Engineering Using in Vitro and in

Vivo Synthetic Genome Scramble-In Methods [J]. Nature Communications,2018,9(1):1936.

[87] DAVID C, DAVID T W J, MARTIN S, et al. DNA Methylation-Based Classification of Central Nervous System Tumours [J]. Nature,2018,555:469-474.

[88] SIDHARTH V P, ITAY T, ANURAAG S P, et al. Single-Cell Transcriptomic Analysis of Primary and Metastatic Tumor Ecosystems in Head and Neck Cancer [J]. Cell, 2018, 171 (7): 1611-1624.

[89] SAI G, XIA X, CHEN D, et al. A Proteomic Landscape of Diffuse-Type Gastric Cancer [J]. Nature Communications,2018,9:article number:1012.

[90] MIAO D, MARGOLIS C A, GAO W, et al. Genomic Correlates of Response to Immune Checkpoint Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma [J]. Science,2018,359(6377):801-806.

[91] PAN D, KOBAYASHI A, JIANG P, et al. A Major Chromatin Regulator Determines Resistance of Tumor Cells to T Cell-Mediated Killing [J]. Science,2018,359(6377):770-775.

[92] MUHARREM M, AMANDA O, DAVID M, et al. Allogeneic BK Virus-Specific T Cells for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy [J]. The New England Journal of Medicine, 2018, 379: 1443-1451.

[93] RAMANJULU J M, PESIRIDIS G S, YANG J, et al. Design of Amidobenzimidazole Sting Receptor Agonists with Systemic Activity [J]. Nature, 2018, 564:439-443.

[94] FDA. FDA Approves First-of-Its Kind Targeted RNA-Based Therapy to Treat a Rare Disease [EB/OL]. 2018-08-10. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm616518.htm>.

[95] ROBERTS A B, GU X, BUFFA J A, et al. Development of a Gut Microbe-Targeted Nonlethal Therapeutic to Inhibit Thrombosis Potential [J]. Nature Medicine,2018,24(9):1407-1417.

[96] ZMORA N, ZILBERMAN-SCHAPIRA G, SUEZ J, et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics is Associated with Unique Host and Microbiome Features [J]. Cell,2018,174(6):1388-1405.

[97] SUEZ J, ZMORA N, ZILBERMAN-SCHAPIRA G, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT [J]. Cell,2018,174(6):1406-1423.