



评述

浅谈生命科学领域的科研范式变革： 挑战与应对思考

张洪亮*

国家自然科学基金委员会, 北京 100085

* 联系人, E-mail: zhanghl@nsfc.gov.cn

收稿日期: 2024-12-04; 接受日期: 2024-12-30; 网络版发表日期: 2025-03-31

摘要 生命科学的快速发展正深刻改变人们对自然以及人类自身的认知, 推动全球新一轮科技革命和产业变革。伴随人工智能时代的技术革命、生物技术的重大突破、生物大数据的快速积累以及学科间的广泛交叉融通, 我国生命科学研究也迎来新的机遇与挑战。本文基于2023年度“遗传学与生物信息学”学科发展战略调研的成果, 聚焦科研范式形成、现状与趋势、挑战与应对, 对新时期背景下我国生命科学领域科研范式变革的潜在方向及应对策略作出讨论与展望。

关键词 生命科学, 科研范式变革, 战略科学家, 学科发展

生命科学是研究生命现象, 揭示生命活动规律和生命本质的学科, 涉及分子、细胞、组织、器官、个体、群体和生态等多个层次, 是当今科学研究最活跃的前沿领域之一^[1]。近年来, 我国在科学研究领域的投入和发展取得了举世瞩目的成就。《中国科技论文统计报告2023》指出, 2022年全国共计发表高水平国际期刊论文9.36万篇, 占世界总量的26.9%, 论文发表数量和被引用次数均排在世界第1位; 在各学科最具影响力期刊上的论文发表总数为1.63万篇, 占世界总量的30.3%。我国2022年共投入研究与发展经费3.33万亿元, 其中基础研究经费2212亿元, 比上年增长9.3%。国家自然科学基金委员会(National Natural Science Foundation of China, NSFC)每年在生命科学与医学领域的经费投入占比33%~35%, 其中生命科学部经费占比约为15%, 近5年NSFC在生命科学和医学领域的立

项资助经费见表1。

生命科学的进步拓展了人类对自然与自身的认知深度, 同时成为引领全球新一轮科技革命和产业变革的重要驱动力^[2~5]。生命科学前沿研究呈现出两种截然相反的研究趋势——极致微观化与宏观化。单细胞组学、超分辨率显微镜与冷冻电子显微镜等新兴技术的蓬勃发展, 显著提升生物样品的空间分辨率与精细尺度; 另外, 基于人工智能、多模态数据的跨时空维度的研究模式, 促进从进化生物学等角度解析个体发育、物种演化的普适性和本质性规律。在科学研究飞速发展的新形势下, 传统科研范式正经历显著的变革。

科研范式是指科学研究者在开展科研活动中遵循的基本思路、模式和规范, 涵盖科研目标、实验技术、组织形式、评价标准等方面。当前生命科学领域的科研范式呈现出以下主要特点: 第一, 大数据与人工智

引用格式: 张洪亮. 浅谈生命科学领域的科研范式变革: 挑战与应对思考. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 1452-1463

Zhang H L. Paradigm shift in life science research: challenges and coping strategies (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 1452-1463, doi: 10.1360/SSV-2024-0339

表 1 2019~2023年NSFC在生命科学和医学领域的立项资助经费**Table 1** Funding allocation by NSFC in life sciences and medicine from 2019 to 2023

年度	生命科学	医学	总额
2019	43.1 (15.3%)	50.8 (18.1%)	280.8
2020	42.5 (15.0%)	54.6 (19.3%)	283.0
2021	46.2 (14.8%)	61.1 (19.5%)	312.9
2022	47.0 (14.4%)	61.8 (18.9%)	327.0
2023	46.2 (14.5%)	62.6 (19.6%)	318.8

注: 单位为亿元人民币; 按直接经费统计。

能深刻改变了生命科学的研究理念。采用大模型等人工智能技术对海量数据进行分析与归纳, 发现全新的相关性乃至因果关系, 模拟和预测生命系统, 并指导生命系统的改造与设计已成为趋势; 第二, 复杂生命系统的多模态、多层级互作成为研究的重点。迫切需要从系统论与整体论角度揭示生命本质和规律, 进而理解生命复杂系统演化与功能的深层次逻辑; 第三, 技术驱动的科研范式迭代周期大大缩短。从结构到功能检测的先进技术与仪器不断丰富, 多组学技术的解析精度已从组织或大量细胞提升至单细胞乃至亚细胞器尺度, 并逐步整合时空等多维度的信息; 第四, 生命科学研究在服务经济社会发展、保障人民生命健康事业等方面的重要作用得到广泛证明, 研究成果的转化应用价值日益凸显, 展现出对新一代诊疗策略、新型生物技术开发、合成生物学发展以及应对全球气候变化等的支撑与推动作用; 第五, 学科间界限越发模糊。计算机科学、生物信息学、化学生物学、合成生物学与传统生命科学研究手段深度交叉融合, 肿瘤神经学、合成生物学等新兴学科大量涌现。从进化角度认识生物与非生物环境的互作日益重要, 大型基础研究、复杂技术开发等项目开展日益依赖于团队协作与顶层设计。

1 科研范式的历史沿革

科研范式的本质是科学活动的一种规范性集合, 是科学哲学、方法、实践, 以及科学伦理、政策制定和传播交流等方面的综合体现。范式在一定时期内指引着科学发展的范围与方向, 驱使科学家集中而深入地研究热点理论, 直至发现当前研究体系无法解决的

难题, 进而诱发技术革命, 推动科学进步。现有范式的“继承性进展”通常是对传统理论的巩固和完善, 是知识的缓慢进步和积累。科研范式的演化呈现出“点状平衡”的方式, 即在长期稳定的、相对更平滑的“继承性进展”阶段中, 会同步发生少数爆发式的“突破性进展”^[6]。

1945年, 《科学——没有止境的前沿》报告中提出, 不带任何应用目的的基础研究是技术创新的源头。这一被后人称之为创新“线性模式”的理论, 对各国政府组织开展科技活动, 以及科研范式的形成产生深远的影响^[7]。然而, 线性模式的科研范式可能割裂基础研究与应用研究之间相辅相成的关系, 具有局限性。1997年, 《基础科学与技术创新: 巴斯德象限》提出基础研究与应用研究构成的科学研究四象限模型^[8]。其中, 既寻求拓展知识又考虑应用目标的巴斯德象限, 更准确地反映科学研究的实际情况, 并在过去几十年内促成互联网、无人驾驶汽车、机器人、人工智能等研究成果的革新, 影响全世界科技的发展。当前, 基础研究、应用研究、试验发展三类研发活动的非线性互动、交叉融通趋势愈发显著, 颠覆性技术、理论的突破不断推动科学研究的内容、方法和范畴发生变革。数据密集型的科学发现促进学科与知识结构演变加快, 使得学科交叉融合成为解决系统性复杂问题的大势所趋。

生命科学的研究范式经历实验研究、理论研究、计算仿真、数据密集型的科学发现等基本发展阶段。从理论研究的角度来看, 生命科学的研究范式可追溯至远古时期。古代泛生论、中世纪特创论、18世纪预成论和渐成论构成融合遗传的理论基础。19世纪中期, 生殖微粒、成形微粒、异细胞等颗粒遗传的假说取代融合遗传成为新的遗传理论。孟德尔遗传学说与摩尔根的基因论代表颗粒遗传理论的最高成就, 奠定经典遗传学的科学理论基础。1809年法国动物学家拉马克提出“用进废退”和“获得性特征可遗传”的假说, 英国博物学家达尔文于1859年出版《物种起源》, 正式提出生物进化理论。生物进化理论是迄今为止唯一能从宏观到微观贯穿生命周期全过程, 覆盖所有生命学科领域的现象和规律的理论。直到20世纪30年代, 化学家发现细胞内的分子参与了各种复杂的化学反应, 分子生物学由此逐步建立, 生物学进入一个巨大的转变期。1958年中心法则的提出, 彻底推动生命科学研究

演进至分子水平,成为现代分子生物学的理论基石.伴随研究深入,中心法则的内容和形式都得到丰富和修正^[9].近代学科交叉,如细胞生理学、神经生理学与分子生物学的交叉融通,使人们对细胞与个体的生长、发育、遗传、变异、衰老、死亡等生命现象有更深刻的认识.当下以分子生物学理论和技术为基础发展的基因工程、超分辨率成像、基因组测序、单细胞多组学、生物信息大数据挖掘及人工智能解码,革新科学家的探索手段和研究视角,不断在超微观和系统化层面刷新和颠覆对生命活动的固有认知,给生命科学领域的科研范式变革,以及人类的生产和生活均带来深刻的影响.

2 科研范式变革的现状与趋势

2.1 科研组织形式的革新

生命科学的研究对象相对复杂,从微观到宏观涉及分子、细胞、组织、器官、个体以及种群等多个层次,研究手段也较为多样化,因此需要一定的自由度和灵活性才能发挥科研人员的创造力和想象力.目前我国生命科学领域的科研组织形式变革主要有以下几方面.

2.1.1 自由探索式研究

自由探索的研究,科学家们自主选择研究课题,发挥想象力和探索精神,通过发掘基础科学中的新知识和新技术,带来突破性的研究成果.国家自然科学基金委面上类项目,是鼓励自由探索的主要科研资助形式之一.生命科学历史上诸多颠覆性、革命性的发现是科学家自由探索的结果.这种方式注重科学家的个性化思考和创新性思维,能够激发科学家们的研究热情和积极性,但对科学家的智力、哲学与兴趣等方面素质要求较高.需要注意的是:在当前科学技术迅猛革新的背景下,兴趣驱动等纯自由探索的研究方式容易脱离技术发展步伐或忽略客观规律,导致重复研究与片面结论产生.

2.1.2 目标导向和顶层设计

顶层设计方式,即由政府或职能部门制定研究方向和课题,科学家们在此基础上进行研究.这种方式有利于科学研究的组织和管理,具有明确的研究目标

和指导方针,更注重科研的系统性和协同性,强调整体规划和统筹安排,快速实现科学研究的定点突破与转化应用.在自由探索的形式之外,美国、欧洲各国的政府及机构曾组织过多个生命科学领域的大规模研究计划,其典型代表包括人类基因组计划、癌症基因组图谱计划、ENCODE计划、人类细胞图谱、生物枢纽项目等.2021年6月9日,美国国会参议院通过《2021年美国创新和竞争法案》(<https://www.democrats.senate.gov/imo/media/doc/USICA%20Summary%205.18.21.pdf>),批准2500亿美元的投资,涉及产业、科技、安全、外交、教育等众多领域,以应对中国挑战,提升美国的科技创新竞争力.不难看出美国科技产业政策的变革,已从信奉分散的、自由主义的研究传统向集中的、导向式的研究模式过渡转变.随着国际社会对人类可持续发展的重视,衰老、健康、生态、环境等生命科学领域的研究成为保持科技领先优势的研究重心.《国家自然科学基金“十四五”发展规划》公布的115项优先发展领域,体现我国对免疫与神经化学生物学、合成生物学、环境生态、生物性状与环境适应等领域的顶层设计与重点布局.

2.1.3 举国体制支撑攻坚克难

“集中力量办大事”的举国体制,即在特定形势背景下动员大量资源,集中攻关选中的科学难题.该体制帮助我国取得以“两弹一星”为代表的多项研究成果,是中国科技发展的重要组成部分,也是我国在国际科技创新领域日益崛起的关键因素之一.西方国家通过资本运作方式开展企业化管理,也是有组织科研的一种新方式.近年来,我国不断探索“新型举国体制”研究体系.例如成立国家实验室,实施有组织科研,实行“揭榜挂帅”制、“赛马制”等创新组织管理方式等.其中,“揭榜挂帅”制、“赛马制”等科技悬赏评价机制的建立,是对当前科研资助体系的重要补充.

2.2 实验范式的变革

2.2.1 还原论与整体论的辩证统一

探寻复杂生命活动的基础,需要进行简化和剖析,而认识生命现象的全过程,则必须对各个细节进行系统整合.目前生命科学领域的基础研究正趋于应用先进实验技术揭示生命动态过程中单细胞、亚细胞或分子水平的精细变化.尽管科学家能够在特定组织内任

意操纵生物大分子的激活、降解、亚细胞定位等,但零散而静态的研究无法完全揭示生命活动的本质.整体论强调事物的整体性、复杂性和动态性,认为事物是一个整体,是由相互联系、相互作用的要素构成的复杂系统,其行为不能由其组成部分的行为简单叠加而成.尤为重要的是,复杂系统处于不断变化与发展过程中,其性质和行为会随着时间和环境的变化而改变.

以神经科学领域为例,对于神经元的研究,还原论主张通过分解神经元的各个组成部分,如树突、轴突和突触等,来研究神经元的功能和内部机制.人脑拥有万亿级别的神经元,尽管还原论能够解释神经元的生理活动,但无法解决意识如何产生这类根本问题.而整体论则认为,只有通过研究神经元在神经网络中的整体运行规律,才能更好地理解神经元的功能 and 作用.在生态学领域中,还原论主张通过研究生态系统中的不同组成部分,如种群、群落和生态系统这些自然系统,进而研究具有高度复杂的整体性结构.整体论则通过将生物和环境看作是一个整体,探究系统的整体性质和相互作用关系,来深入理解自然系统的演化和发展.因此,在许多情况下,分子水平的变化不足以解释基因型与表型的关系,需要整合还原论与整体论方法,探索从分子、细胞、组织、器官等多个层级间相互作用所“涌现”的新属性,以分析复杂系统之间的内在关联.时空组学的兴起是还原论和整体论协同发展的典型代表.人们在关注单个细胞内分子水平变化的同时,阐述细胞内分子之间、不同细胞之间及组织功能区域之间的组装与复杂互动,以期在时间与空间维度上探寻表征生命现象的微观和宏观动态过程,从而揭示生命活动的本质规律.

2.2.2 问题驱动与数据驱动的有机结合

传统上,科学研究是由问题驱动的.科学家首先确定问题,然后提出假设并设计实验来验证假设.假设驱动的研究范式受限于诸多因素.例如科学家不能穷举科研活动遇到的所有问题,且问题的提出通常基于现有的科研范式.与之不同的是,以人类基因组计划为代表的研究则没有明确的假设,其目的是将人类基因组内30亿碱基的排列顺序全部绘制,是一种具有明确目标导向的数据密集型研究范式.当前,科研范式正经历着假设驱动与数据驱动的融合转变.随着二代、

三代基因组测序等多种组学分析技术的快速发展和成熟,生命科学进入定量化、组学化的时代,多种模态的生命数据产出量呈现爆发式增长,大数据在生命科学领域的应用日益广泛.例如,大数据可以产生DNA、RNA、蛋白质等多个维度的海量信息.通过对这些数据进行整合,利用生物信息学从海量数据中筛选出核心共性特征,构建细胞图谱数据库,有助于挖掘隐藏于高维组织结构中的新信息、新理论.在生物医学领域,研究人员可以整合使用分子组学、细胞及组织影像、临床表型等多模态大数据分析病例,探寻分子-细胞-组织-疾病的内在关联,解读核心病因和制定个体化诊疗策略.

2.2.3 实验平台与技术路线革新

伴随科学与技术日新月异的发展,大量新型仪器、技术方法被开发并应用于世界前沿研究,传统实验平台与技术路线逐渐不能满足现代生命科学研究需要.例如,在20世纪解读单个基因组需要3至15年,而随着人类基因组计划的推进,新型测序仪器与二代测序技术飞速迭代更新,完成单个人类基因组测序的时间大幅缩减为两天.其他诸如超分辨显微成像技术、冷冻电子显微镜技术、以CRISPR为代表的基因编辑技术、单细胞多组学技术、空间多组学技术、量子计算、合成生物学等新兴技术平台,为生命科学研究范式的发展与转变提供更加广阔的空间.

此外,大数据平台的开放、整合与共享,能够集中调动各学科、研究团队的相关资源,形成跨学科的协同创新网络,使研究者能够共同分析和解决复杂问题,发现潜在的关联性和规律,从而加速科学发现和技术转化.典型的案例是UK-biobank的成功,它改变单个研究组发表文章后其他研究组难以调用数据,进而高效开展后续工作的传统研究模式.这种新型的科研形式不仅提升研究效率,还推动科学研究的透明度与可重复性,最终为应对全球性挑战提供了更为有效的解决方案.

2.2.4 人工智能推动知识涌现

随着生物技术与信息技术的快速发展,生命科学进入数据爆发时代,人工智能(artificial intelligence, AI)的引入正推动第五范式的形成,即AI驱动的生命科学研究新范式^[10].这一范式通过整合生命科学大数

据、智能算法模型与现有知识等关键要素,突破传统实验科学的局限,显著提升对复杂生物系统的解析能力.典型应用包括蛋白质结构预测、基因调控网络解析、精准医学、药物设计开发与合成生物学等领域,展现AI在揭示生命规律、推动科学研究和解决实际问题中的颠覆性潜力.例如,AlphaFold和RoseTTAFold的开发促进了结构生物学研究范式的转变^[11].2021年11月,共计有183954个结构生物学大分子在蛋白质数据库(protein data bank, PDB)中,其中绝大部分是50年内通过X射线晶体学或者冷冻电子显微镜技术获得.然而在2022年,AlphaFold数据库中预测的蛋白质结构则相较于2021年有超过700倍增加,在100多万物种中预测出2.14亿个蛋白质结构.涉及蛋白质的研究可以不再从结构解析本身开始,实验的重点变成测试一系列预测结果,进而验证、否定或改进模型和结构假设^[12].在药物研发中,AI结合云计算、量子计算、生成式模型和数字孪生技术,显著加速分子设计与药物筛选;在基因测序与编辑领域,AI助力解析复杂疾病机理、优化基因编辑和设计个性化疫苗;在合成生物学中,AI推动无细胞蛋白质合成、类器官与器官打印及食品合成技术的发展.2024年,诺贝尔物理学奖授予约翰·霍普菲尔德教授和杰弗里·辛顿教授,以表彰他们“通过人工神经网络实现机器学习的基础性发现和发明”的杰出贡献.在诺贝尔化学奖上,美国科学家大卫·贝克因其在蛋白质结构设计领域的贡献获得2024年诺贝尔化学奖,英国科学家德米斯·哈萨比斯和美国科学家约翰·江珀因为对蛋白质结构预测的贡献而同获殊荣.AI赋能的生命科学研究前沿将进一步推动结构生物学、系统生物学、遗传学等领域的发展,引领科学研究进入“前人所未见,思人所未思”的新时代(图1).

2.3 学科交叉与会聚

生命科学领域的研究往往涉及多个学科,如生物学、化学、物理学、计算机科学、数学和工程学等,它的形成、发展和每一次“质”的飞跃都是多学科交叉合作的结果.生命科学领域的科研范式变革不仅影响到研究内容和方法,也对科研合作方式带来深刻的影响.由于学科间的界限逐渐模糊,传统的学科单一、实验室独立、研究领域局限的合作模式已逐步转变为跨学科合作、国际合作、开放式合作和数据共享等新

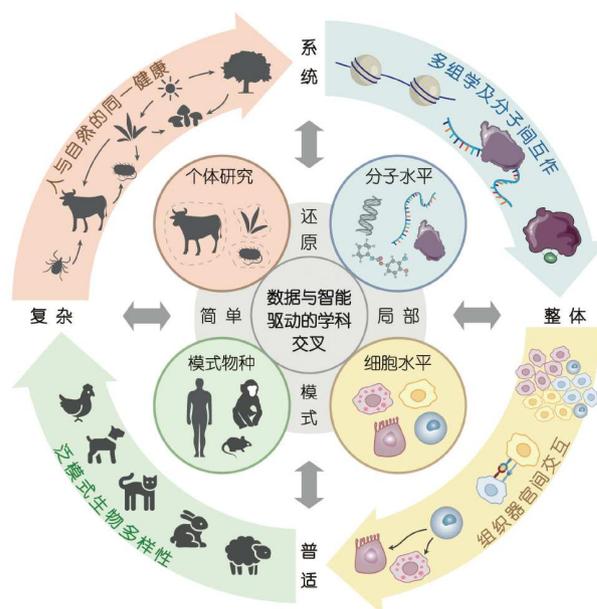


图1 科研范式的发展与变革趋势

Figure 1 Trends in the development and transformation of research paradigm

型合作模式.1901~2008年,自然科学类诺贝尔奖中有52%的研究成果是多学科合作,最近10年这一比例达到70%.美国政府推出的“国家生物技术信息中心”计划,旨在鼓励不同领域的专家之间进行交流和与合作.诺贝尔生理学或医学奖获得者、美国遗传学家和分子生物学家菲利普·艾伦·夏普称为“融合”的多学科交叉合作模式,正在科研机构与大学中逐步推广.跨学科交叉的研究可以打破学科专业知识和技术之间的壁垒,整合科研方向,解决复杂生物系统的重大问题.大数据、云计算、区块链、移动互联网、人工智能、知识共享的现代科技与研发模式的发展,为当下学科交叉科研合作的范式转变提供更加高效的技术支撑体系.

2.3.1 单一学科与多学科整合

用系统、进化的观点研究生命科学问题,在体、跨物种比较的方法研究全生命周期的现象和本质逐渐成为趋势.生态-演化-发育生物学(Eco-evo-devo)作为未来生命科学的基本研究框架,旨在通过研究生物界高度多样化的发育过程,包括但不限于营养、捕食者、气候和其他环境因素对发育的影响,深刻归纳环境对生长和生命维持背后隐藏的进化驱动机制和规律,为理解生命的本质和多样性提供了强有力的理论

支撑. Eco-evo-devo的研究框架有助于更好地解析生物与环境互动, 并利用这些互动预测未来生物多样性的趋势, 以及解析生物如何通过基因调控、发育过程与生态互动适应环境挑战. 这一研究框架不仅强调生命科学学科互联, 以及对生命多样性本质的理解, 也对促进人与自然和谐共生、生物保护、资源管理和环境政策制定都具有重要意义.

2.3.2 科研舒适区与科研无人区

处于科研舒适区的研究者, 通常倾向于依赖熟悉的经验和理论推进科研工作. 然而, 过度依赖现有的思路和僵化的模式会抑制创新思维, 导致研究视野狭窄, 成为突破性创新的主要障碍. 相反, 在科研领域的无人区, 由于研究问题复杂且缺乏先前经验、数据和方法, 取得突破性成果难度较大. 充满挑战和不确定性的研究领域更容易激发创新思维, 引入新技术, 推动卓越成果产生. 例如, 针对一些罕见病和难治性疾病而言, 由于病例稀缺、研究成本高且缺乏有效治疗手段等挑战导致研究进展缓慢. 2020年, 基因编辑工具CRISPR被首次应用于镰状细胞病和 β -地中海贫血患者治疗^[13]. 此后, 科学家探索将CRISPR导入人体, 以降解器官和组织中异常堆积的错误折叠蛋白质, 进而治疗转甲状腺素淀粉样变性病, 取得突破性成果^[14]. 科研无人区的研究通常涉及多学科交叉, 例如高压、低氧、太空环境等独特环境的生物模型建立, 需要生命科学、材料及工程学等学科的广泛交叉.

2.3.3 自由组队与战略合作

以高校、研究所为代表的科研机构是基础研究和科技突破的重要源头. 然而, 高校与研究所的科研合作形式大部分是通过自由组队, 存在组织体系化布局不充分、国家重大战略需求支撑不突出等问题. 战略科学家作为科技人才中的“国之重器”, 是长期奋战在科研第一线的顶尖科学家, 其视野开阔、具有深厚科学素养、具备前瞻性判断力与领导力. 战略科学家的前瞻视野, 体现在具备敏锐的科学洞察力和发展预见性上, 能够融会贯通地运用跨学科理解能力, 从不同年代、不同国家、不同领域的科学研究成果中凝练出科技发展的本质规律, 并在国家科技政策等方面提出战略性的意见和建议, 帮助国家领跑世界科技发展. 此

外, 战略科学家的强大领导力能吸引和凝聚科学家群体协同作战, 集中正确的意见, 既挂帅又出征, 成为突破“卡脖子”科技难题的“领军人”. 生命科学作为综合性学科, 涉及多个学科交叉, 不同层次的生命现象与结构关系错综复杂, 需要战略科学家群策群力, 提出适合国情的理论和方法, 推动科技发展.

3 科研范式变革带来的挑战

除生命科学研究范式变革的共性挑战, 与国际先进水平相比, 我国生命科学领域科研范式还面临以下几点挑战.

3.1 服务国家重大需求方面

基础研究的水平决定国家科技的深度和广度. 目前, 国内面临的诸多“卡脖子”问题, 其根源在于基础研究薄弱, 导致研究成果的质量和转化效率偏低. 基础研究薄弱与学科发展受限密切相关. 2023年, NSFC生命科学部生物学二处面向国内院士、长江学者等184名高层次人才开展“遗传学与生物信息学”学科发展战略调研. 问卷调查结果显示, 当前制约学科发展的首要因素是科研经费投入不足. 尽管生命科学基础研究的国家财政拨款逐年增加, 但科研人员数量的增速超过基础研究经费投入增速, 导致科研经费相对缩减. 这种经费缩减制约了面向国家重大需求的科研投入力度, 影响“卡脖子”问题等科技成果的尽快突破与转化. 在面向人民生命健康这一重大需求方面, 生命科学的特点是研发周期长且进展缓慢, 从基础到临床需要耗费很长的时间, 而我国临床转化水平跟发达国家相比仍有差距.

3.2 原创性学术思想和原创性发现方面

我国科研力量、科研条件和科研队伍通过多年发展已进入快车道, 每年科技论文发表数量已超过美国. 尽管在国际上具有影响力的重大成果正加速涌现, 但由国内科学家提出的重大原创性科学理论、思想仍然相对较少. 科学理论的发展应当是对现象进行最简化的归纳与解释, 如牛顿三大定律等. 盲人摸象的还原论、只见森林不见树木的整体论, 以及数据驱动的科研范式已不足以适应当下生命科学领域的科研发展需求. 例如, 大数据带来的信息爆炸使得研究成果往往较

为复杂,对信息挖掘的广度与深度仍非常有限,只适用于在特定环境、特定条件下得到特定的科研结论。而如何在更高层级对研究成果进行原创性归纳与总结,使之成为极简的理论定律,对研究者的多学科背景和哲学思想提出极高的要求。

3.3 学科交叉融合方面

问卷调查结果显示,72.83%的受访专家认同“学科界限日益模糊,学科间深度交叉融合”是对生命科学最重要的科研范式变革(图2)。另有86.41%与62.50%的专家分别认为“技术体系的变革”和“思维理念的变革”也至关重要。科学发展使生命科学研究在纵向、横向领域上深入分化,同时也持续催生不同学科之间的交叉融合。例如,化学生物学、物理生物学、仿生学、功能基因组学等学科,成为超越原本学科属性的新学科。当然,学科交叉融合也离不开交叉学科研究机构的设立和发展,以促进不同学科在技术互补的基础上实现创新,孕育出新的符合国家战略需要和有国际竞争力的学科方向与研究机构。

3.4 人才培养机制体制方面

科技创新的关键在于人才,高水平人才在全球科技竞争中的作用日益凸显。例如,美国国家癌症研究所和国家人类基因组研究所开启的癌症基因组图谱计划(The Cancer Genome Atlas Program, TCGA)和美国白宫启动的“抗癌登月”(Cancer Moonshot)计划,涉及生物信息学、药理学等众多学科,需要具备广泛学科背景的战略科学家来领导协调不同领域的专家展开合作。TCGA项目成功地解决许多癌症领域的重大问题,推动乳腺癌和结直肠癌等癌种到治疗和预防的发

展^[15]。人才是推动国家科技进步的关键因素和核心软实力,尤其是STEM人才。STEM是科学(Science)、技术(Technology)、工程(Engineering)、数学(Mathematics)四门学科的英文首字母缩写。STEM教育通过跨学科知识融合,培养具备科学素养、批判性思维和创新能力强的人才,为解决复杂问题和适应社会快速发展提供全面支撑。这一教育模式在国际上备受重视,各国纷纷以政策和资源支持推动其发展。我国也在《教育信息化“十三五”规划》与《中国STEM教育2029创新行动计划》中提出探索STEM人才培养新模式。但仍面临配套不完善、人才培养环境与人才吸引机制需改善的挑战。

首先,青年科技人才的教育仍然偏重专业化和同质化,对通识型教育和职业素质的培养仍有欠缺,基础前沿和交叉学科领域博士后科研流动站、工作站数量较少,人才的多学科交叉能力和职业远景规划不足;其次,人才的实践能力和创新潜力考察有所忽视,科技人才与基层、企业的发展未能有机结合,对人才的发掘和引导不充分,导致许多优秀人才未得到应有的认可和培养;再次,对具备原始创新能力的科学家资助力度不足,青年科技人才在国家重大科技任务中“挑大梁”“当主角”的比例较少,缺乏培养具有多学科视野的战略科学家的措施;最后,对国外进修人才及外国专家学者的引进力度仍需加大,国际科技合作项目开展以及来华人才工作政策仍有提升空间。以亚洲为例,仅新加坡基因组研究所就容纳了超过60个国籍的研究人员和留学生。我国作为人口、经济和科技大国,越来越开放和国际化是走向强国的必然之路。通过构建完善的政策保障体系、强化师资队伍建设和推进课程改革,将有效填补STEM人才短缺,为全球科技竞争中抢

生命科学最重要的科研范式变革在于:

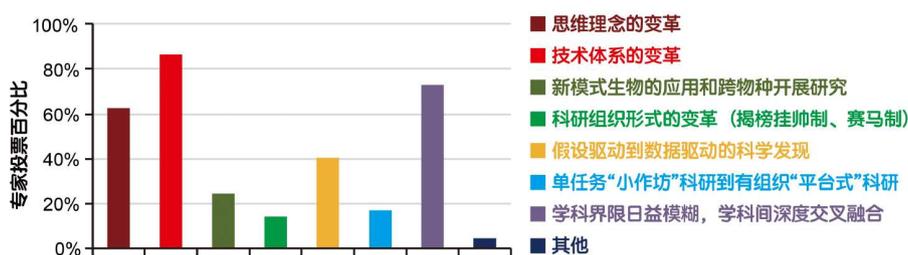


图2 科研范式变革的问卷调查结果

Figure 2 Survey results on the paradigm shift in scientific research

占先机提供坚实基础, 并为创新驱动发展和可持续社会进步注入强大动力.

3.5 学术评价标准方面

针对目前制约青年科研人员职业发展的因素开展问卷调查, 结果表明75.68%的受访专家认为评价机制不完善, 科研氛围浮躁, 科研追求‘短、平、快’, 申请项目追求‘四平八稳’是主要因素. 部分研究机构仍存在以基金项目和发表文章为导向的现象, 将其与科研人员的职称收入等挂钩, 极大地增加科研人员的压力. 这种压力虽然在一定程度上调动科研人员的工作积极性, 但也存在较大弊端: 一是厚积薄发的科研文化受到挑战, 科研工作者为快速增加发表文章的数量, 而进行各种低水平重复或开展“短、平、快”项目; 二是各类学术诚信问题屡屡出现, 求真求实的科研风气遭到一定的破坏. 另外, 随着学科不断发展与交叉, 学科界限愈发模糊, 给项目评审标准的制定带来了挑战. 例如, 生命科学评审专家擅长运用模式生物研究进化生态、遗传发育、生理生化等生命活动规律; 信息科学评审专家则侧重于运用计算机理论、信息论、人工智能理论、系统论等研究信息的运动规律和应用方法. 然而, 随着生命科学与大数据的交叉融通, 评审专家面临既包含生命科学问题, 又囊括生物信息理论的项目. 如何综合考虑不同领域专家的评审意见, 形成跨学科交叉项目的资助标准, 仍然是需要长期探索的难题. 另外, 如何建立“代表作”评论制度, 不根据文章发表期刊以及影响因子, 而从科研成果的创新性方面对科研人员进行评价, 仍需进一步探讨. 此外, 选拔研究人员以进行高风险研究项目的长期攻关, 并形成鼓励冒险、容忍失败的氛围是实现原创性突破的关键, 但制定相应的资助及评价体系需要逐步探索.

4 科研范式变革的应对思考

科技创新已经成为大国战略博弈的重要方面, 而新一轮科技革命将推动产业结构的调整, 深刻影响社会发展和国际格局变革. 从生命科学领域长远发展来看, 面对气候变化、公共卫生、人民美好生活需求等重大挑战, 基础研究是应对挑战的关键. 美国、德国、英国、日本等国家纷纷开展基础科技前瞻研究和战略部署, 制定各类规划, 抢占未来发展的制高点. 我国也

要抓住新一轮科技革命和产业变革的重大历史机遇, 而不能失之交臂.

4.1 进一步优化和丰富科研组织形式

基础研究组织化程度逐渐增高, 迫使制度保障和政策引导变得愈发重要. 国家需求是学科发展与前沿领域进步的主要驱动力. “新型举国体制”作为我国的制度优势, 通过形成中国特色国家实验室体系, 强化有组织科研攻关, 布局建设基础学科研究中心, 以解决国家重大科技问题和需求为牵引, 加快关键核心技术突破, 最终推动国家科技原始创新能力发展. 但如何动态调整国家实验室的功能定位、使命任务, 如何与高校、科研院所以及产业协同配合, 凝练关键科学问题后厘清上下游关系并分工合作, 需要进一步探索.

以NSFC为代表的国家科研资助机构, 是促进基础研究稳步发展的重要保障. 如何进一步优化科研基金的资助效能, 探索竞争性支持和稳定支持协同推进, 鼓励十年磨一剑的精神, 重视自由探索与应用牵引齐头并进, 推动区域联合基金, 鼓励企业多元化投入, 保障学科和地域均衡发展等举措, 有助于完善基础研究投入机制.

在过去几十年里, 我国根据学科实际发展情况不断调整目录结构, 导致一级学科数量不断增长^[16]. 然而当下基础研究、应用研究、技术发展之间的非线性互动和交叉融通趋势日益显著, 随着知识积累进程加快, 系统性的复杂问题已成为科学研究的主要对象, 传统的“单打独斗”已不能解决生命科学的瓶颈难题. 成立鼓励不同研究领域的学科交叉的研究所或设立研究专项, 有望打破学科壁垒, 促进学科交叉融合发展, 用系统、动态、发展的观点研究生命科学问题.

此外, 注重市场导向, 鼓励企业发挥科技创新主体地位的作用, 打造富有科技创新力的企业生态系统. 企业等机构围绕“卡脖子”核心技术或科研难题, 面向社会构建一套选贤任能的非周期性资助方式, 实行“揭榜挂帅”“赛马制”等制度, 健全奖补结合的资金支持机制, 可以促使更多优秀科研团队脱颖而出, 激发研究人员创新活力, 促进关键技术与科学理念突破. 当前我国基础与应用研究的经费投入相对独立, 针对基础与转化协同合作研究的支持与投入相对较少, 从基础研究到国家、产业重大需求的链接与桥梁需要加强. 这也是国际上科研资助体系的新趋势, 例如, 2023年,

美国能源部宣布拨款8000万美元,旨在鼓励基础研究人员与国家实验室、企业等机构建立密切关系,加速基础创新到转化应用的过程。

4.2 着力提升原始创新能力

如前所述,科学理论的发展应当是对现象进行最简化的归纳与解释,如牛顿三大定律等。尽管在国际上具有影响力的重大成果正加速涌现,但由国内科学家提出的重大原创性科学理论、思想仍然相对较少。当前,基础研究创新的主要形式仍然是好奇心驱动的前沿自由探索与目标导向的应用需求牵引。真正的突破性进展往往以无法预测的方式产生,是科学进步的重要标志。提出新理论、新假设往往比解决问题更加重要,这要求创造性的想象力。如何在更高层级对研究成果进行归纳与总结,使之成为更加普适、抽象化与概念化的定律,对研究者的多学科背景和哲学思想提出了极高的要求。为提升我国科技创新能力,一方面应从国家重大需求和长远需要出发,加快解决生命健康、脑科学、生物育种等前沿领域“卡脖子”问题。围绕基础生物学研究的多个方面,以及粮食安全、乡村振兴和绿色可持续等问题,整合还原论、整体论以及大数据手段,开展多维度、多层次、系统性的研究。另一方面,不能局限于短期收益,而是应瞄准未来科技发展的制高点,鼓励探索式研究和非共识原创性研究,强化基础研究的前瞻性、战略性、系统性布局。值得一提的是,研究是“提出问题——回答问题——发现新问题”的循环推进。例如,美国国防部高级研究计划署(Defense Advanced Research Projects Agency, DARPA)等机构倾向于资助高风险导向性技术研究^[17](表2),通过海尔迈耶问题引导申请者系统性地评估项目的可行性和潜在影响,从而在创新性与可控性之间实现平衡。

这类前期投入巨大但市场前景不明的研究议题融合大量“从0到1”原创性研究和应用性研究,取得如互联网、全球定位系统(global positioning system, GPS)等改变人类生活方式的重大成果。

前沿领域不断拓展离不开新技术与新仪器的驱动作用。问卷调查结果显示,64.25%的受访专家认为“研究技术”是制约生命科学学科发展的“卡脖子”问题,另有44.69%认为是“数据库与大数据算法”,28.49%认为是“疾病模型”,19.55%认为是模式生物,以及21.79%的受访专家选择“其他”。国家自然科学基金委员会生命科学部21个代码中9个涉及新技术与新方法开发,且专门设置分子生物学与生物技术(C21)代码,旨在进一步推动共性研究技术的开发和推广应用。针对我国高端科研仪器设施有待加强的问题,应着力推进国家重大科研仪器研制项目,支持原创性科研仪器及核心部件研制,兼顾当下需求和未来科技发展方向,研发有利于促进科学发展与技术突破的科研仪器,取得如程和平等牵头研发的微型化双光子在体显微镜等重大成果^[18],带动我国科研创新能力全面提升。

人工智能通过高效处理和分析海量生物数据,大幅提升研究效率和准确性,正迅速成为推动生物学进步的重要工具。借助深度学习和大模型技术,人工智能在蛋白质结构预测、基因调控网络解析、疾病分子机制研究等领域取得突破,加速复杂生命过程的模拟和实验设计的优化,显著缩短研究周期,为精准医学和药物研发提供了新路径。当下AI生物学的研究主要内容是解读生物系统的静态构成,如DNA序列、蛋白质结构、基因/蛋白调控网络等。未来AI生物学中的发展将更加注重跨学科融合,从静态数据关联性解读转变到动态数据因果性规律发现与生物系统动态状态演化理论构建等方面,推动从数据驱动到机制探

表2 DARPA高风险导向性项目申请时需回答的九个问题

Table 2 Nine questions to be addressed in high-risk, mission-oriented project proposals

序号	提问内容	海尔迈耶问题
1	研究内容	你想做什么?为什么是难题?
2	已有研究比较	当前已有的相关研究是怎样的?现在研究的局限是什么?
3	创新性及可行性	你计划使用的方法有什么创新之处?为什么能取得成功?
4	受益方	谁会关心你的研究?潜在的应用或受益对象是谁?
5	研究意义	如果你的研究成功了,会带来什么改变?
6	研究风险及回报	项目的风险是什么?投资报酬如何?
7	研究成本	项目需要多少成本?

索的转变。此外, AI模型将逐步从黑箱式转向可解释性和鲁棒性, 解决可信性和可再现性的问题。随着计算能力和算法的持续提升, AI模型有望在模拟复杂生命系统和揭示深层生物学规律方面实现质的飞跃, 孵化原始创新理论, 为生命科学研究开辟更广阔的前景。

4.3 大力发掘科研领军人才和培养战略科学家

由于学科间的界限逐渐模糊, 传统学科单一、实验室独立、研究领域局限的科研模式已逐步转化为跨学科合作、国际合作、开放式合作和数据共享等新型合作模式。欧美发达国家已布局多个国际新型的多学科融合研究中心, 如, 麻省理工学院的生物工程系、斯坦福大学的BIO-X、加州大学伯克利分校的QB3等。虽然我国生物学、医学、数学、物理、化学等学科领域基础教育扎实, 但多学科交叉融合中心还相对较少, 缺乏系统性教材和教育体系培养交叉复合型人才^[19]。我国需进一步深化科研人才发展机制改革, 完善创新型科技人才发现、培养和激励机制, 提升STEM人才培养的质量与数量。

创新性的学术思路虽常见, 但创新性的学术思想却较为罕见。人才培养需注重整体性和协调性, 从构建人才培养保障体系、培养专业的STEM师资队伍、加大教育课程改革等方面全方位推进。在教学培养中, 摒弃“标准化”“流水线式”的人才培养模式, 重视因材施教, 发掘优秀人才, 培养人才的科学质疑和思辨能力; 加深生命科学与哲学等其他学科的交叉融合, 提升人才跨学科知识整合与交流能力; 同时, 要注重培养人才坚忍不拔的品质, 激发科技工作者的家国情怀和社会责任感。在科研培养中, 通过打造新型的多学科融合研究中心, 持续推进交叉学科和跨学科人才梯队培养, 依托重大科研平台组织实施跨学科重大科技任务和重大工程, 着重培养一批战略科学家; 应推动资助时期前移, 营造激励人才创新性和主动性的环境, 滚动资助一批具备学术原创力的优秀人才。例如, NSFC 2024年推行的国家杰出青年连续资助计划, 对资助期满的项目开展分级评价, 择优继续资助, 在15年内达到近3000万元的高强度经费支撑。此外, 围绕国内高水平科技创新中心建立人才国际竞争优势, 完善高端专业人才来华工作科研交流政策, 吸纳和培育全球优秀人才。

4.4 不断完善科研伦理规范

科研文化是科研活动中至关重要的一环, 对科研人员具有重要指导意义。2018年, 为对抗HIV, 贺建奎将两个CCR5基因突变拷贝导入新生婴儿, 无视基因编辑脱靶风险, 违反科研伦理, 引发大量负面舆论。由此可见, 学术道德与科研伦理的忽视会对社会发展和人民健康造成严重危害。随着生物技术、大数据与人工智能的迅速发展, 科技成果福泽或危害人类社会的风险愈发难以预料。我国需制定并细化符合我国国情与长远发展的科研伦理准则。

例如, 人工智能作为驱动科学创新的核心力量, 正深刻变革生命科学等各种研究领域, 推动个性化医疗、精准农业及生物技术产业化, 为人类健康与福祉提供全新解决方案, 甚至推动人类永生。这些创新正模糊碳基生命与硅基生命的界限, 将面临诸多伦理问题, 同时也引发对安全与伦理问题的深刻思考。ChatGPT等生成式人工智能必须正确利用, 否则可能造成实验结论的难以重复或者验证。由于其极快的进化速度和可能引发的伦理问题和社会影响, 我国于2023年4月11日宣布推出《生成式人工智能服务管理办法(征求意见稿)》, 并于8月15日正式施行, 进行前瞻性部署。另外, 大数据与人工智能的快速发展使公共数据安全问题日益凸显, 应对此问题需要多维度协同推进。从技术层面需加强数据加密、隐私保护算法和区块链等新兴技术的应用, 以提升数据存储与传输的安全性; 从管理层面需建立标准化的数据共享与使用规范, 确保数据在开放与保护之间达到平衡; 从法律与伦理层面需完善相关法规和国际合作机制, 明确数据使用的责任边界, 防范滥用风险。通过技术创新与制度保障相结合, 以应对大数据时代的公共数据安全挑战。

此外, NSFC等科研资助机构仍需持续开展多种形式的学习教育, 引导科研工作者遵守科研伦理规范, 不断加强科研诚信建设, 严惩学术造假和科研不端等不良行为; 同时, 加强对广大民众的科学普及, 营造尊重科技从业者的良好氛围, 夯实我国科学事业可持续发展的社会和群众基础。

4.5 注重改良科研评价体系

部分研究机构仍以基金项目 and 发表文章为核心导向, 将其与科研人员的职称和收入挂钩。这种机制

虽在一定程度上激发科研人员的积极性,但也带来了显著弊端:一方面,厚积薄发的科研文化受冲击,研究者追求快速发表而倾向于开展低水平重复研究或“短、平、快”项目;另一方面,学术诚信问题频发,求真务实的科研风气受到损害.用定量指标一刀切的方式评价基础研究学术水平有失偏颇.教育部办公厅印发《关于开展清理“唯论文、唯帽子、唯职称、唯学历、唯奖项”专项行动的通知》后,取得良好的进展,并在不断完善中.应进一步探索与营造适合不同学科领域的科研评价体系,实施分类评价,废除年龄限制等评价机制,完善代表作制度与国内外同行评议制度,结合定量与定性的方法对长周期项目和短周期攻关进行综合评价,丰富和完善中国特色学徒制,将研究生培养及学生职业发展成果纳入综合考评,弱化科学基金与研究论文对科研人员职称晋升的影响,并加大对论文工厂的查处和惩罚力度,对撤稿文章进行认

真审查与严厉追责.

5 结语

为助力生命科学研究由高速发展转变为高质量发展,推动科研范式变革成为当下我国迫切需要面对和解决的重大问题.但必须清醒地认识到,科研范式的变革是一个长期的历史过程,不可能一蹴而就.推动生命科学领域的科研范式变革需要多方面的努力,包括但不限于鼓励跨学科研究、支持新技术的开发、加强对青年科学家的培养和营造鼓励创新的科研环境等.新的研究范式并不一定完全取代旧的研究范式,两者可能会并存和互补.第五次科技革命的能量正在不断蓄积,它不仅会影响生命科学,还会引起科学技术的全方位变革,进而深刻改变国际国内形势与生产生活.

致谢 本文的撰写基于2023年国家自然科学基金委员会生命科学部遗传学与生物信息学学科发展战略研讨会的专家报告和研讨成果,以及战略调研的问卷调查结果.感谢与会专家和参与问卷的学者对学科的建言献策,特别感谢赵方庆、王佳伟、张勇(中国科学院动物研究所)、张勇(同济大学)、黄学辉、杨雪瑞、贺雄雷、杨力、薛愿超、章张、徐书华、陈雷、陈捷凯、陈洛南、叶凯、鞠振宇、肖百龙、赵呈天、齐晓光、张国捷、张蔚、向云龙、汪涛、荣小至等学者(排名不分先后)对本文的撰写和修改提出的宝贵意见.

参考文献

- 1 125 Questions: exploration and discovery. 2021. Available from URL: <https://www.science.org/content/resource/125-questions-exploration-and-discovery#:~:text=This%20booklet%20contains%20125%20quest>
- 2 Barbieri M. The paradigms of biology. *Biosemiotics*, 2012, 6: 33–59
- 3 Auletta G. A paradigm shift in biology. *Information*, 2010, 1: 28–59
- 4 Kim K. Paradigm shift in life sciences. *Osong Public Health Res Perspect*, 2018, 9: 93–94
- 5 Li J, Huang W. Paradigm shift in science with tackling global challenges. *Natl Sci Rev*, 2019, 6: 1091–1093
- 6 Venkatesh N, Jeffrey Y T. *The Genesis of Technoscientific Revolutions: Rethinking the Nature and Nurture of Research*. Boston: Harvard University Press, 2021
- 7 Bush V. *Science, the Endless Frontier; A Report to the President on a Program for Postwar Scientific Research*. Washington: Andesite Press, 1945
- 8 Stokes D E. *Pasteur's Quadrant: Basic Science and Technological Innovation*. Washington: Brookings Institution Press, 1977
- 9 Schreiber S L. Small molecules: the missing link in the central dogma. *Nat Chem Biol*, 2005, 1: 64–66
- 10 Xu Y, Liu X, Cao X, et al. Artificial intelligence: a powerful paradigm for scientific research. *Innovation*, 2021, 2: 100179
- 11 Sanavia T, Birolo G, Montanucci L, et al. Limitations and challenges in protein stability prediction upon genome variations: towards future applications in precision medicine. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 1968–1979
- 12 Subramaniam S, Kleywegt G J. A paradigm shift in structural biology. *Nat Methods*, 2022, 19: 20–23
- 13 Frangoul H, Altshuler D, Cappellini M D, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med*, 2021, 384: 252–260

- 14 Gillmore J D, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 *in vivo* gene editing for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*, 2021, 385: 493–502
- 15 Ding L, Bailey M H, Porta-Pardo E, et al. Perspective on oncogenic processes at the end of the beginning of cancer genomics. *Cell*, 2018, 173: 305–320.e10
- 16 Ma H D, Wang Z Y. The historical evolution, functional review, and optimization paths of discipline catalogues in China (in Chinese). *Univ Disciplines*, 2021, 2: 13–25 [马怀德, 王志永. 我国学科目录的历史沿革、功能审视与优化路径. *大学与学科*, 2021, 2: 13–25]
- 17 Wu J. The Third form of research activities: high-risk oriented technology research (in Chinese). *Chin Bull Life Sci*, 2022, 34: 609–912 [吴家睿. 科研活动的第三种形态: 高风险导向型技术研究. *生命科学*, 2022, 34: 609–912]
- 18 Zong W, Wu R, Chen S, et al. Miniature two-photon microscopy for enlarged field-of-view, multi-plane and long-term brain imaging. *Nat Methods*, 2021, 18: 46–49
- 19 Chinese Academy of Educational Sciences. *China STEM Education White Paper (Essence Edition)* (in Chinese). Beijing: Chinese Academy of Educational Sciences, 2017 [中国教育科学研究院. *中国 STEM 教育白皮书(精华版)*. 北京: 中国教育科学研究院, 2017]

Paradigm shift in life science research: challenges and coping strategies

ZHANG HongLiang*

National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

* *Corresponding author, E-mail: zhanghl@nsfc.gov.cn*

The rapid development of life sciences is fundamentally reshaping our understanding of nature and humanity, catalyzing a new wave of scientific innovation and industrial transformation on a global scale. Research of life sciences in China is poised at a critical juncture, presenting both significant opportunities and pressing challenges, as guided by the advent of the artificial intelligence era, breakthroughs in biotechnology, the accelerated accumulation of biological big data, and the deep integration of interdisciplinary approaches. Based on the findings of the 2023 Strategic Development Survey of Genetics and Bioinformatics, this article summarizes the formation, current landscape, and emerging trends of research paradigms. It further analyzes the challenges inherent in this transformative period and provides strategic insights into potential pathways and adaptive measures for advancing the paradigm shift in life sciences research.

life sciences, paradigm shift in scientific research, science strategists, disciplinary development

doi: [10.1360/SSV-2024-0339](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0339)