



深圳医学科学院

Shenzhen Medical Academy of Research and Translation

# 2025 年深圳市医学研究专项资金 揭榜挂帅项目申请指南

深圳市医学研究专项资金管理委员会

二〇二五年七月

# 目 录

申请须知 .....	1
《罕见病的诊断与治疗策略研究》 .....	8
《难治性疾病免疫治疗新靶点、新方法、新技术及验证研究》 .....	11
《小核酸药物研发新技术研究》 .....	15
《人工智能赋能的复杂疾病系统解析及干预策略研究》 .....	19
《慢性压力驱动的机体功能障碍发生机制与干预策略研究》 .....	23
《跨层次多视角解析生命涌现现象的自然逻辑与调控机制研究》 .....	27

# 申请须知

为了做好深圳生物医药领域的资助工作，在深圳市委、市政府及科技创新局的支持下，深圳医学科学院（简称深圳医科院）瞄准科学前沿及医学领域亟待解决的重大问题，不断探索自上而下和自下而上相结合的立项机制。2025年深圳市医学研究专项资金（简称深医专项）经优先资助领域建议人汇报、专家咨询委员会遴选，确定了“小核酸药物研发新技术研究”等涵盖新药研发、疾病免疫治疗等科技前沿研究、结合深圳城市特点解析慢性压力应激与疾病关系的医学重大需求、推动人工智能赋能的复杂疾病解析的交叉研究，以及体现医学工作者重大社会责任的罕见病研究等六个优先资助领域。现发布项目申请指南，请深圳市依托单位组织本单位申请人，联合本领域高水平的学者，以揭榜挂帅的形式提出项目申请。

今后一段时间内，深圳医科院将每年在这六个优先资助领域开展持续性的资助工作。即从2025年起连续受理这六个研究领域的项目申请。对深圳目前尚无高水平的学术带头人或优秀团队的领域，各依托单位应积极筹划全职引进相关领域高水平专家、组织好团队申请项目资助。期望通过深医专项的资助，未来能在这些前沿方向形成研究和技术优势，培养一批有影响力的研究团队，产出一批高水平的科技成果，为解析疾病发病机制、提升临床诊疗能力提出“深圳方案”。

为充分体现自上而下和自下而上相结合的资助机制，六

个优先资助领域的申请与资助将采用“规定任务和自选任务相结合”的方式。“规定任务”是指各研究领域申请指南中明确规定的研究内容。“自选任务”是指在指南公布的研究内容之外，项目申请团队根据自身的研究兴趣和专业特长或本领域其他重要方向，自主提出的1-2个研究方向。申请项目研究内容应包括申请指南规定的研究内容（必须）和自主选择的研究内容（非必须）。

**一、项目资助期限：**每项申请资助期限为4年。本年度申请项目的资助期限应填写为2026年1月1日至2029年12月31日。

**二、项目资助强度：**2025年六个优先资助领域计划每个领域资助1项，每项资助金额为1000万元（含间接经费）。

**三、申请限项要求：**六个优先资助领域受理项目均需在揭榜挂帅项目类型下提出整体的项目申请。

1. 本类型项目申请阶段申请人和参与人不限项，获得资助后按照重大类型项目进行管理；

2. 同一自然人同期只能申请或参与申请1项本类型项目；同一自然人同期只能申请或参与申请1项本类型项目的课题。

**四、项目申请要求：**

1. 本类型申请项目须从本指南公布的六个优先资助领

域中选择 1 个进行申请。每个领域指南公布的研究内容即为“规定任务”，申请项目设置的课题须包含全部的“规定任务”；在“规定任务”之外，申请人也可根据研究的需要自主拟定 1-2 个研究内容设置课题，即为“自选任务”（非必须）。每个领域项目申请下设课题不超过 5 个。

2. 本类型项目仅受理整体申请，申请项目须分别撰写项目申请书及课题申请书，各课题申请人应为项目申请中的主要参与人，项目申请人应为其中 1 个课题的申请人。

3. 项目参与人或课题参与人中如有项目或课题申请人所在单位以外的人员，其所在单位即被视为项目或课题的合作研究单位（境外单位不视为合作研究单位）。申请项目的合作研究单位数量不得超过 4 个，课题申请的合作研究单位数量不得超过 2 个。

4. 港澳地区依托单位的研究人员参与深医专项揭榜挂帅项目时，应通过所在单位设在深圳市的依托单位参与申请。在深医专项项目申请和执行期间，港澳地区依托单位的研究人员只能选择同一个依托单位申请或参与申请深医专项项目。

5. 境外研究单位的科研人员仅能以个人身份参与申请，其所在境外研究单位不能视作合作研究单位（港澳地区依托单位科研人员按第 4 条规定执行）。同时境外人员需要提供亲笔签名的知情同意书，知情同意书内容应当包括项目的名称、课题单位名称及本人在项目内的分工等。

6. 本指南公布的优先资助领域中，若明确列出了“申请的必要条件”，项目申请团队须符合该条件，并在项目申请书及对应的课题申请书中的“研究基础与工作条件”中予以明确说明。

## 五、申请条件:

本类型项目申请人或课题申请人应当具备以下条件:

1. 具有主持国家级生物医药领域研究项目的经历;
2. 具有高级专业技术职务（职称）;
3. 项目申请人应当为深圳市依托单位的全职人员（课题申请人不限）。

在站博士后研究人员、正在攻读研究生学位的人员不得申请或参与申请本类型项目及课题。

## 六、申请注意事项:

本类型项目仅受理整体项目申请，项目申请人及各课题申请人均需以在线方式撰写申请书，并由项目依托单位统一在线提交。具体要求如下:

1. 申请人应当按照本类型项目的申请书填报说明和撰写提纲要求撰写申请书，并严格按照规定的预算编报要求及预算表编制说明如实编报经费预算。申请人可登录深医专项评审与管理信息系统（<https://grants.smart.org.cn/psnweb>），在首页“帮助中心”下载申请书的填报说明与撰写提纲。

2. 本类型的项目申请人应当在信息系统中首先填报

“项目申请书”。课题申请人应为项目的主要参与者。项目申请人需在系统中邀请课题申请人并赋予其课题的申请权限。课题申请人经项目申请人赋权后，进入信息系统在线撰写“课题申请书”。详细步骤参照《项目申请书填报说明与撰写提纲》。

3. 申请人撰写申请书时，资助类型应选择“揭榜挂帅项目（E02）”，资助类别应选择“项目申请”或“课题申请”。选择“项目申请”时，应在项目名称下拉菜单中选择其中1个优先资助领域作为项目名称。选择“课题申请”时，应在附注说明处下拉菜单，选择“规定任务”或“自选任务”。如选择“规定任务”，应在规定任务菜单下选择1个研究内容作为研究题目。选择“自选任务”时，可根据具体研究内容自行确定研究题目。研究领域代码应根据申请的具体研究内容选择相应的代码。

4. 项目申请书中的主要参与者只填写各课题申请人相关信息；课题申请书中的主要参与者包括该课题所有主要成员相关信息。

5. 如果申请人已经承担与所申请项目相关的其他科技计划项目，应当在申请书正文的“研究基础与工作条件”部分说明本项申请与其他相关项目的区别与联系。

6. 课题申请人完成申请书撰写后，需在线提交电子版申请书及附件材料。项目申请人待所有课题申请书提交完毕并生成项目总预算表无误后，再将项目和课题申请书整体提

交至项目依托单位，由依托单位审核后再提交至深圳市医学研究专项资金管理委员会（简称深医专项管委会）。如在申请截止日期前，项目申请书或课题申请书需退回修改时，应按提交路径逆向退回修改后再提交。

7. 申请书在线填写时间：2025年8月25日-9月7日16时。

8. 申请书接收截止时间：2025年9月7日16时。

## 七、依托单位注意事项：

1. 依托单位应当对项目所提交申请材料的真实性、完整性和合规性进行审核；对项目申请人编制项目预算的目标相关性、政策相符性和经济合理性进行审核。项目申请人应当协助依托单位对课题申请人提交的申请材料进行审核。

2. 依托单位应当在项目申请截止日期前（2025年9月7日16时）通过信息系统确认并提交项目申请书、课题申请书及相关的附件材料，确保将项目申请书及其所有课题申请书整体提交。

3. 项目采用无纸化申请，申报阶段依托单位无需报送纸质申请书。如项目获得资助，再将项目申请书、课题申请书原件及附件材料与《资助项目计划任务书》一并递交至深医专项管委会。纸质材料的签字盖章等信息应当与信息系统中提交的电子版申请书及其附件一致。

4. 申请项目及课题均需分别提交《申请人和参与人承



诺书》《申请单位承诺书》。《申请人和参与者承诺书》须由申请人及参与者亲笔签名；《申请单位承诺书》应加盖申请单位和合作研究单位（如有）的单位法人公章，加盖其他类型公章将视为无效。

5. 《申请人和参与者承诺书》《申请单位承诺书》应按系统提示上传签字盖章后的 PDF 扫描文件。纸质版承诺书原件在项目获得批准后一并提交。

需要特别强调的是：项目及课题申请的签字或盖章不允许进行任何形式的“图片编辑”处理。

## 八、咨询方式：

深医专项管委会综合项目办公室，联系电话：  
0755-66651218，电子邮箱：[smartfund@smart.org.cn](mailto:smartfund@smart.org.cn)。

# 《罕见病的诊断与治疗策略研究》

罕见病通常是指单一病种患病率少于万分之一的疾病，虽发病率低，但已知种类超过 7000 种，全球累计影响人群超过亿级，遗传因素是其主要致病原因。随着基因治疗、细胞疗法等前沿生物技术的快速突破，我国正在逐步成为全球罕见病诊疗攻坚的重要力量。对罕见病的防治及精准治疗既是当今社会发展的需求，也是抢占医学研究制高点的前沿领域。深圳作为全国人口结构最年轻的一线城市，育龄人口基数庞大，应该在罕见病的研究中发挥更重要的引领作用，推动解决罕见病诊疗中的科学难题。

本研究应聚焦病因明确但无治疗手段的罕见病，实现“从无药到有药”；推动实现已有疗法但仍待优化的罕见病“从可治到优治”；攻关病因尚不明确的罕见病的诊断与治疗，破解“从未知到明确”，构建罕见病从基础研究到临床转化的全链条创新体系，为落实国家健康战略提供科学支撑。

## 一、科学目标

对已知明确致病基因但尚无治疗药物的罕见病，开发有效的基因治疗药物和精准的药物递送体系，实现“从无药到有药”；对已知明确致病基因且有治疗药物但效果仍然不能满足临床需求的罕见病，优化基因治疗生物技术，改进现有治疗方法甚至迭代，实现“从可治到优治”；对致病机制不明的罕见病，结合人工智能生物学和多种组学数据解析致病因素，实现精准诊断，利用基因治疗和细胞疗法等前沿技术，

探索靶点干预有效性和治疗体系的可行性，实现“从未知到明确且可治”。

## 二、研究内容

围绕《罕见病的诊断与治疗策略研究》，项目申请应包括但不限于以下研究内容：

### （一）无治疗药物罕见病的药物研发（规定任务）

针对靶点明确但尚无有效治疗手段的罕见病，围绕致病基因及其累及的组织器官，系统开展药物及干预技术的研发。在 DNA、RNA 及蛋白质层面探索药物创新，通过细胞和动物模型以及类器官与器官芯片、人工智能等前沿技术，系统验证候选药物的靶向性、安全性与有效性。重点支持在前期研究基础上推进药代动力学、毒理学及临床研究，实现从基础发现向临床应用的有效转化。

### （二）已有药物罕见病的药物优化与迭代（规定任务）

针对已明确致病基因，且已有治疗药物但临床疗效有限的罕见病，系统分析疗效受限的关键因素，开展新一代精准干预药物与递送体系的研发，如探索新机制的小分子、寡核苷酸、基因编辑工具、PROTAC 技术等替代性或升级方案；研发具有组织/细胞特异性的载体系统，包括跨血脑屏障载体、组织定向 AAV 变体、脂质纳米颗粒等递送平台，明确新药在疗效、安全性、剂量依赖性等方面的优势，重点强调临床关键终点的提升，推进临床试验验证可行性与转化潜力，为进入注册路径奠定基础。

### **（三）病因不明罕见病的诊断技术与策略研究（规定任务）**

对于病因不明的罕见病，基于患者队列的临床和多组学数据及疾病模型，结合人工智能驱动的基因突变筛查、功能预测，系统解析其发病机制，推动“从未知到明确”的突破。针对罕见病所面临的诊断治疗挑战，研发多维度评估手段的罕见病快速筛查与新型诊断技术，为全面提升罕见病筛、诊、治水平提供技术支撑。

### **三、考核指标**

1. 完成至少 1 种针对明确致病基因的罕见病新型治疗药物的研发，在动物模型中系统验证其疗效与安全性，开展研究者发起的临床研究，核心数据达到新药临床试验申请（IND）的标准。

2. 完成至少 1 种罕见病已有干预手段的优化和升级，并在动物模型中系统验证其疗效与安全性，实现疗效增强、安全性改善和药代动力学指标提升等目标，并开展研究者发起的临床研究。

3. 明确至少 1 种致病机制未知的罕见病的致病基因与发病机制，建立 1-2 种新型的候选诊断标准，并推动制定罕见病诊断专家共识或指南。

### **四、申请的必要条件**

本项研究申请团队应具备可支撑相关研究的人群队列基础。

# 《难治性疾病免疫治疗新靶点、新方法、新技术及验证研究》

免疫系统在抵御病原感染、清除异常细胞、维持机体稳态中发挥着核心作用。其功能失调与众多疾病密切相关，如肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病、心血管疾病和神经系统疾病等难治性疾病，是全球面临的健康重大挑战。免疫治疗通过纠正免疫系统的异常状态，激活或重塑人体免疫功能，为干预难治性疾病提供了新途径。基于对疾病免疫机制的深入理解，免疫治疗有望发展成为特异性高、毒副作用低且疗效持久的突破性临床治疗手段。当前，免疫治疗正从肿瘤领域向其它疾病拓展，展现出有效控制疾病进展、实现功能性治愈的巨大潜力。

然而，免疫治疗的快速发展仍面临严峻挑战：包括治疗靶点匮乏、临床响应率有限、耐药及复发率高等核心科学问题与临床应用瓶颈。亟需通过多学科交叉融合，开展免疫应答理论突破研究及免疫治疗关键技术创新，打破我国在免疫治疗领域源头创新不足、核心靶点匮乏、核心专利受制于人的被动局面，为攻克难治性疾病提供变革性临床治疗方案。

## 一、科学目标

聚焦 1-2 种重要的难治性疾病，整合多学科前沿技术，发现具有临床转化潜力的免疫调控新靶点，阐明其细胞与分子机制；基于新靶点或新机制，研发创新药物或细胞疗法；探索免疫治疗新技术与新策略；建立临床前概念验证的新技

术与新方法，为难治性疾病提供高效、精准、持久、安全的免疫治疗新方案。

## 二、研究内容

围绕《难治性疾病免疫治疗新靶点、新方法、新技术及验证研究》，项目申请应包括但不限于以下研究内容：

### （一）难治性疾病免疫治疗新靶点发现与机制研究（规定任务）

运用多学科交叉前沿技术，从分子、细胞、组织、器官等多层次，系统解析疾病进程中免疫微环境的特征及动态演变规律；揭示免疫稳态失衡影响疾病治疗的关键免疫细胞（含新亚群），提出疾病免疫应答异常的新理论；鉴定并验证潜在药物关键靶点及其作用机制，阐明其对疾病的调控作用。鼓励结合已有临床资源的难治性疾病开展上述研究。

### （二）基于新靶点与新机制的免疫治疗药物研发（规定任务）

聚焦新发现的药物靶点或新机制，研发新型免疫治疗药物。申请人可依据靶点特性，选择以下研究领域之一或两者结合开展分子药物和/或细胞药物研究。

#### 1. 新型免疫治疗分子药物研发：

基于新靶点或新机制，重点发展新型小分子药物或生物大分子药物（如抗体、细胞因子、融合蛋白）。开发精准靶向技术及对疾病组织免疫微环境的智能响应技术等，以实现药物作用模式的精准控制，显著提升其治疗效果。具体研

究内容包括但不限于：开发精准靶向与微环境响应型抗体及细胞因子组合药物；结合计算机辅助设计，建立抗原的定制式设计改造理论与技术体系，发展新的蛋白、多肽、mRNA设计策略及创新型治疗性疫苗；筛选并验证新的细胞因子组合对难治性疾病的治疗作用。

## 2. 新型免疫治疗细胞药物研发：

基于新靶点或新机制，重点发展工程化免疫细胞疗法。通过设计新型调控元件，开发具有智能化响应（如对微环境信号）、精准靶向、多功能化（如时空可控的多种效应功能）乃至可远端操控等特性的工程化免疫细胞。通过对免疫细胞进行有目标的人工改造、功能增强乃至从头合成，实现对细胞治疗过程的精准操控，最终实现显著提高治疗效果、降低潜在毒副作用的目标。

### （三）免疫治疗新药临床前验证的新技术与新方法（规定任务）

发展免疫治疗新药临床前评价的创新技术与模型体系，重点模拟人类疾病免疫微环境。核心技术包括但不限于：人工智能辅助设计与建模、含免疫组分的类器官/器官芯片、新型免疫系统人源化模型等。鼓励基于上述先进模型，开展针对新靶标药物的药学评价研究。

### 三、考核指标

1. 新靶点或新机制解析：针对选定的目标疾病，发现并验证不少于 1 个具有治疗潜力的免疫调控新靶点，阐明其作用机理。

2. 创新药物研发：基于新靶点或新机制研究，研发不少于 1 种新型免疫治疗候选药物，完成候选药物的临床前概念性验证研究（至少包括药效学），明确候选药物在体内外模型中针对目标疾病的免疫治疗活性与效果。

3. 临床前评价技术：建立不少于 1 种标准化、可推广的免疫治疗新药临床前评价新技术或新方法。



## 《小核酸药物研发新技术研究》

小核酸药物是指利用小片段核酸通过序列特异性调控基因表达的一类新型药物。小核酸药物研究的进步突破了传统“不可成药”靶点限制，为机制明确、靶点清晰的疾病精准治疗提供了重要方法。通过 siRNA 和 ASO 可沉默过度表达或获得异常功能的基因产物，干预以“功能获得（gain-of-function）”为主导机制的疾病；通过 ASO 及 PMO 等介导的外显子跳跃等剪接调控策略，恢复由于基因“功能缺失”（loss-of-function）引起的病理状态。相比传统靶向蛋白质药物，小核酸药物通过作用于基因表达层面的全新干预路径，实现了药物干预路径从功能末端向表达调控前端的延伸，在疾病的治疗中表现出显著的潜力和广阔的应用前景。

然而，当前小核酸药物的应用仍存在着体内递送效率低、稳定性差、组织靶向性不足、潜在脱靶效应及缺乏长期安全性验证等问题。例如，当前已获批的 siRNA 药物主要靶向肝脏表达的基因，尚无法实现有效的肝外递送：中枢神经系统给药尚无法突破血脑屏障的限制；在肌肉系统疾病治疗中仍存在系统性递送困难等技术瓶颈。亟需推动小核酸药物在多样具有明确可干预靶点的疾病治疗中的技术突破，提升我国在该领域的原始创新能力和国际竞争力。

本项目聚焦当前小核酸药物应用中的瓶颈问题和关键技术问题，推动药物研发领域的原始创新，提升我国在小核酸药物研究领域的国际竞争力。

## 一、科学目标

围绕已有明确可干预靶点的疾病中“功能缺失”与“功能获得”两类典型致病机制，结合现有小核酸药物在临床应用中的关键挑战，构建机制明确、递送高效的小核酸药物治疗体系。针对功能缺失类疾病，增强其在多组织环境中的治疗效果与递送可及性，推动其在复杂疾病条件下的有效转化；针对功能获得类疾病，重点解决小核酸药物在复杂生物屏障或靶点隐匿组织中的递送难题，提升其治疗效果与临床转化潜力。发掘具有全新骨架类型的小核酸药物，探索有别于传统的新型小核酸药物作用机制及治疗效果，为拓展小核酸药物的适应症谱系及技术应用提供理论支撑与方法储备。

## 二、研究内容

围绕《小核酸药物研发新技术研究》，项目申请应包括但不限于以下研究内容：

### （一）“功能缺失”型致病基因的小核酸药物设计与研发（规定任务）

选择 1-2 种“功能缺失”型致病基因导致的疾病，探索并建立以 RNA 剪接调控为核心的表达恢复策略，设计小核酸药物，用于纠正功能缺失型基因的表达异常，恢复靶蛋白功能；鼓励与已上市药物或处于临床试验阶段的同类型候选药物开展“头对头”的对比研究，系统评估所设计小核酸药物在提升功能蛋白的表达水平与生物学活性方面的优势。同时，结合新型 RNA 修饰类型及骨架结构优化，提升其稳定性与

摄取效率，优化在靶组织中的精准递送策略。

## **（二）“功能获得”型致病基因的小核酸药物设计及精准递送策略研究（规定任务）**

选择 1-2 种“功能获得”型致病基因导致的疾病，围绕靶向识别与递送机制进行升级或改造，构建更加精准高效的 siRNA 或 ASO 干预体系，实现对功能获得型致病基因的高效、特异性抑制。鼓励引入新型化学修饰与递送策略改良，提升小核酸药物在屏障复杂或靶点隐匿组织中的递送效率与治疗效果。

## **（三）新型小核酸药物的研发与作用机制研究（规定任务）**

系统阐明小核酸药物新的干预路径、调控靶点及其分子作用机制，明确其在基因表达调控网络中的功能定位。鼓励开发具有自主知识产权的新型化学修饰方式（如碱基修饰、核糖修饰、磷酸修饰等）与递送类型（如 GalNAc 缀合、脂质体、聚合物纳米颗粒等），发展具备靶向性与可控释放性能的体内递送策略，并在相关疾病模型中验证治疗有效性与生物安全性。

## **三、考核指标**

1. 研究内容（一）和（二）应聚焦小核酸药物的递送及突破生物屏障等关键瓶颈问题，取得实质性突破，完成小核酸药物的临床前研究，开展研究者发起的临床研究，获得初步的临床有效性和安全性数据，并申请/进入新药临床试验。

2. 研究内容(三)应实现小核酸药物基础理论的原创性突破,形成区别于传统 siRNA 和 ASO 作用机制的新理论体系,推动新型小核酸药物作用理论和疗效模式的创新,在疾病相关模型中完成新型候选小核酸药物的作用机制验证、疗效评估、药代动力学与安全性研究,形成具备进入临床前研究的系统性数据基础。

# 《人工智能赋能的复杂疾病系统解析及干预策略研究》

复杂疾病具有多因素致病特征，涉及遗传与环境因素的复杂交互，在临床上表现为显著的生物学异质性和个体差异。当前针对复杂疾病的研究面临三大核心挑战：（1）现有临床分型体系难以反映分子与基因水平上的疾病异质性，亟需建立实验室研究与临床表型之间的多层次关联；（2）细胞、组织、器官等不同层级的结构、功能、病理及影像之间的耦合机制尚不清晰，限制了病理变化的预测和干预能力；（3）缺乏针对病程动态演变特性的量化表征工具。这些瓶颈制约了精准医疗的发展与临床诊疗效果提升。

近年来，人工智能技术的快速发展为破解上述挑战提供了新的可能性：多模态人工智能有望实现影像、组学与临床数据的统一建模，助力解决数据多源异质性难题；大语言模型（LLM）和视觉-语言模型（VLM）具备跨领域知识整合和因果推理能力，为疾病全周期管理开辟新范式；结合可穿戴设备的实时监测数据，有望构建动态风险评估与个性化干预系统。

本研究拟聚焦新一代人工智能驱动的研究体系，重点突破多尺度数据融合建模、疾病动态演化量化表征与干预策略的个性化适配，为复杂疾病的早期识别、精准预测和个性化干预提供坚实的科学基础与技术支撑。

## 一、科学目标

利用人工智能技术深度解析与融合多模态数据，识别复杂疾病的核心驱动因子、关键生物标志物及动态演化机制。通过构建多层次、多尺度的疾病动态模型和智能诊疗系统，实现复杂疾病的早期识别、精准预测和个性化干预。

## 二、研究内容

围绕《人工智能赋能的复杂疾病系统解析及干预策略研究》，项目申请应包括但不限于以下研究内容：

### **（一）复杂疾病动态系统建模与关键临界点识别（规定任务）**

针对病因多元、病程动态演变的复杂疾病，研发能整合并解析多源、跨尺度数据（涵盖临床表型、检验/检查、多组学、细胞与动物模型研究等）的人工智能方法。重点包括：①统一的多模态数据融合框架，提取多层次特征，构建从健康到疾病状态的动态演化模型；②应用时间序列分析与强化学习，识别个体化病程中的动态网络标志物及关键临界点。

### **（二）复杂疾病结构-功能耦合建模与病理机制解析（规定任务）**

针对具有高度细胞-组织-器官多层次的结构、状态与功能耦合特征的疾病，基于多源跨尺度数据（如细胞、组织器官结构特征、病理图像、医学影像，临床表型），研发人工智能分析方法。重点包括：①构建面向复杂疾病的跨尺度多

模态医学信息的统一表征和高效融合方法，挖掘潜在的生物学规律与系统机制；②发展生物系统结构与功能耦合的可解释人工智能框架，解析复杂疾病发生发展的系统性关联；③推动“数据驱动+知识驱动+模型驱动”协同的临床应用研究。

### （三）复杂疾病动态评估与精准干预研究及其临床应用（规定任务）

针对复杂疾病干预策略的个性化、动态化需求，开展人工智能赋能的疾病动态评估与精准干预研究及临床验证。重点包括：①基于时空动态模型的精准疾病预测方法，为靶向干预提供科学依据；②结合大模型的知识整合与因果推理能力，构建大模型驱动的医学智能体等，优化覆盖疾病早期预防至中晚期症状管理的个性化动态干预策略；③构建疾病的全周期动态干预决策系统（涵盖健康风险预警、干预药物推荐、康复方案生成及生活方式指导等）。

## 三、考核指标

1. 建立原创性的跨尺度、时空动态建模方法体系，实现对复杂疾病发生机制的系统解析与发展过程的动态推演，开展临床研究并在真实世界中验证其准确性与稳定性。

2. 明确目标疾病发生发展的关键驱动分子及关键临界点的动态网络标志物。

3. 构建复杂疾病的个性化干预决策系统，实现可临床应用的动态优化干预方案，推动专家共识和指南的制定。

#### 四、申请的必要条件

1. 本项研究申请团队应具备可支撑以上研究内容的疾病相关数据基础。

2. 本项研究申请团队应具备多学科交叉研究背景。



# 《慢性压力驱动的机体功能障碍发生机制与干预策略研究》

慢性压力刺激的长期存在将引发机体持续性负荷状态，对压力的应答失衡可能导致神经、内分泌、免疫等系统的稳态失衡及内环境紊乱，引发机体功能障碍，诱导或加剧精神类疾病、代谢异常、心脑血管疾病、生殖内分泌异常等多种疾病的发生发展。相比经典研究框架下只针对靶器官终末症状的机制和干预策略研究，从源头上阐明慢性压力驱动下如何引起神经系统与外周多器官互作异常，导致神经、内分泌、免疫网络稳态失衡，进而引发多器官功能障碍的神经环路和分子机制的研究，将有望推动从症状管理到源头干预、从单一器官治疗到多器官功能保护的医学范式转变；通过对大脑-外周器官特异性神经环路与内分泌、免疫通路等关联机制的解析，将为开发阻断疾病级联反应的精准干预策略提供新思路。

本项目聚焦慢性压力驱动下机体功能障碍引发的重大疾病研究中的重要科学问题和关键瓶颈问题；建立不同阈值慢性压力驱动下机体功能障碍的分层预警与个体化干预模型；推动相关领域的原创性突破，提升我国在该领域的国际竞争力。

## 一、科学目标

阐明慢性压力驱动下的神经、内分泌、免疫网络失衡的特征与机制，重点解析中枢神经-外周器官调控路径，明确其在多系统功能障碍发生中的作用。针对慢性压力驱动的疾病不同阶段，研发组织特异性、神经通路选择性的干预策略，提升其在复杂病理环境下的治疗效能与临床转化潜力，为压力应激相关疾病的精准诊疗提供理论与技术支撑。鼓励开展具有性别特性的慢性压力驱动机体功能障碍研究。

## 二、研究内容

围绕《慢性压力驱动的机体功能障碍发生机制与干预策略研究》，项目申请应包括但不限于以下研究内容：

### （一）慢性压力驱动的机体功能障碍发生机制与干预策略的临床研究（规定任务）

围绕慢性压力驱动的神经、内分泌、免疫网络紊乱，在已有人群队列基础上，整合脑影像、多组学、免疫图谱、认知及行为数据，系统解析不同慢性压力阈值驱动的情绪障碍（焦虑/抑郁）与肥胖、糖尿病、骨质疏松等代谢相关疾病及心脑血管等疾病的共患关系；基于人工智能方法，建立动态神经、内分泌、免疫关联模型，识别高风险人群及关键生物标志物；结合人工智能行为干预和神经调控技术，开展研究者发起的临床研究，根据不同人群，评估靶向神经、内分泌、免疫通路的干预策略。

## **（二）慢性压力驱动的机体功能障碍的中枢神经调控机制研究（规定任务）**

选择 1-2 类以“慢性压力诱导的神经、内分泌、免疫紊乱”为核心特征的多系统共病（如慢性压力伴骨代谢异常、糖脂代谢相关疾病、心脑血管疾病及生殖内分泌调控异常等），基于临床数据构建神经网络的数字模型，建立相关疾病动物模型，解析压力感知、神经内分泌、神经免疫等特定神经环路对骨、脂肪、心脏、生殖系统等外周组织器官功能失衡的影响，探索其与情绪障碍发生发展的交互作用机制，揭示慢性压力驱动的中枢神经特定结构与功能异常导致多器官功能失衡的核心脑区、细胞群体类型及信号通路特征，为发现、鉴别新的干预靶点提供支撑，并研发相关干预技术与策略。

## **（三）慢性压力驱动的机体功能障碍的外周神经调控机制研究（规定任务）**

绘制脑与外周组织器官跨尺度的神经连接图谱，揭示脑与外周组织器官双向动态调控路径，建立可量化的神经调控下的功能变化指标，探索相关的干预策略。系统解析慢性压力状态下骨代谢、肝脏代谢、脂肪代谢、心脑血管、生殖内分泌调节障碍等的神经调控机制。结合分子特征和功能验证，识别并筛选关键的外周分子作用靶点（如骨源性因子、脂肪因子、免疫分子、自主神经调控节点等），开展具有转化潜力的新型神经调控技术与药物作用靶点的系统验证，研发相关干预技术与策略。

### 三、考核指标

围绕慢性压力驱动的机体功能障碍机制，在人群队列与多模态数据整合基础上，建立可用于精准风险识别的预测模型；在中枢与外周神经调控机制层面，明确 2-3 个关键脑区、2-3 个环路节点与 1-2 个靶向分子，构建神经、内分泌、免疫互作调控的神经网络调控图谱；在干预策略开发方面，开展具有转化潜力的新型神经调控技术与药物作用靶点的系统验证，实现 1-2 个关键成果进入临床研究阶段。

### 四、申请的必要条件

本项研究申请团队应具备可支撑相关研究的人群队列基础。

# 《跨层次多视角解析生命涌现现象的自然逻辑与调控机制研究》

“生命涌现”是指生命作为多层次、自组织的复杂系统，其整体功能源于简单组分之间非线性互动与动态反馈，形成超越单一单元（分子、细胞、组织与器官）功能简单叠加的现象。在生命体的发育与稳态维持过程中，不同层次的单元通过有序协同，逐步实现功能的层级跃迁：如在分子层次上的 RNA 的信息处理与功能实现、蛋白质的催化活性与脂质膜的区室化协同等，用于实现细胞的代谢、复制和信息交流；细胞层次上不同类型细胞通过自组织形成功能整合的群体（如免疫协同、肌肉收缩等）而达到单一类型细胞无法实现的功能；在组织器官层次上，通过跨系统互作（如神经-代谢-免疫系统的联动）进而实现环境适应、代谢及记忆等高级功能，从而达到从“功能组织”到“可适应环境的生命系统”的演进。上述任一层次的交互紊乱都可能导致发育异常或疾病发生。

然而，当前对生命涌现机制的认识尚缺乏能够系统整合多层次（分子-细胞-器官）动态交互作用的理论框架，难以解释简单规则如何通过非线性因果来协同实现功能的层级跃迁；对生命涌现过程中临界态调控、信息的跨尺度传递以及稳态维持与适应性调节的动态平衡机制等核心问题仍缺乏基本认知。深入研究不同层次生命涌现的内在规律与互作网络，是生物医学领域尚未破解的科学难题，亟待通过“生

命涌现”研究，揭示生命复杂系统的组织原理，为疾病机制的阐明和创新诊疗策略的开发提供全新视角。

## 一、科学目标

围绕从生命分子的“化学世界”到细胞层面的“生物世界”、从单细胞到多细胞、从单一组织器官到多组织器官的互作等不同层次的“生命涌现”现象，解析生物大分子自组织与功能涌现的内在规律，实现从分子设计到临床治疗的转化医学突破；揭示发育再生过程中细胞命运决策的生命涌现，建立基于涌现规律的动态网络预测方法；探索生理状态下组织器官协同的功能涌现及稳态维持机制；阐明病理过程中组织器官协同失衡的机制；开发基于生命涌现的疾病干预新策略。

## 二、研究内容

围绕《跨层次多视角解析生命涌现现象的自然逻辑与调控机制研究》，项目申请应包括但不限于以下研究内容：

### （一）生物大分子的生命涌现规律（规定任务）

生物大分子的类生命系统涌现研究：解析并挖掘生物大分子的自组织规律，构建具备生命特征的功能单元（真实复杂模型/仿真虚拟单元）；生物大分子的合成设计与功能编程：建立蛋白质/RNA 调控预测方法及合成功能元件新工具，设计与优化具有定制化功能的合成生物分子；基于涌现规律的疾病干预：设计合成靶向疾病重要节点的生物大分子，重塑疾病状态下的关键过程。

## **（二）细胞的生命涌现规律（规定任务）**

探索无膜细胞器、膜结构系统在细胞功能涌现中的动态过程和分子机制；整合细胞多模态数据，解析细胞基本表型和命运状态的涌现规律；基于细胞涌现规律实现细胞稳态和分化的精准操控，支撑疾病治疗新策略的开发。

## **（三）发育再生过程中的生命涌现规律（规定任务）**

创新发育过程中细胞活动的研究体系：开发多模态在体示踪技术，建立整合单细胞行为分析与群体互作研究的平台；揭示发育再生过程中的涌现特征及重塑规律，探索细胞自主调控网络与群体互作的协同涌现机制；构建基于涌现规律的发育再生异常与疾病的精准干预策略。

## **（四）组织器官跨域协同的生命涌现规律（规定任务）**

创建组织器官间互作网络的多维度动态解析技术，阐明发育过程中多组织协同对重要器官功能成熟的影响，解析多组织/器官间协同促进功能涌现和稳态维持的机制；阐明疾病过程中组织器官间协同失衡的关键枢纽及动态变化规律，探讨协同失衡反馈循环对疾病进展的影响，开发基于涌现规律的功能修复疾病治疗策略。

## **三、考核指标**

1. 构建生物大分子功能解析与设计平台，实现对 1-3 种生命特征的合成重构。揭示生物分子自组织与功能涌现规律，建立生命涌现的分子预测模型，开发靶向病理状态的智

能干预分子并开展临床前验证；

2. 构建可实现单细胞至群体功能的跨尺度表征研究的在体细胞动态追踪技术平台，阐明重要器官在发育与再生中的涌现规律和自然逻辑，鉴定调控细胞命运决策的关键枢纽，建立基于涌现异常的疾病预测模型，开发靶向关键节点的干预策略；

3. 建立器官互作动态研究技术平台，揭示组织器官协同的功能涌现规律，鉴定影响组织器官协同的关键信息，解析功能协同失衡的病理涌现，并在此基础上探索干预重塑途径。