

# 全球微生物群系研究态势分析

高倩<sup>1,3</sup>, 李晓南<sup>1,2,3</sup>, 江洪<sup>\*1,2,3</sup>

1 中国科学院武汉文献情报中心, 湖北 武汉 430071

2 中国科学院大学 经济与管理学院信息资源管理系, 北京 100190

3 科技大数据湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430071

高倩, 李晓南, 江洪. 全球微生物群系研究态势分析[J]. 微生物学通报, 2024, 51(10): 4270-4291.

GAO Qian, LI Xiaonan, JIANG Hong. Global research landscape of microbiome[J]. Microbiology China, 2024, 51(10): 4270-4291.

**摘要:** 【背景】从“微生物组”到“微生物群系”的更名预示着 microbiome 研究观念和手段的重大变化。【目的】了解全球微生物群系领域发展现状和差异, 为中国更好地促进微生物群系研究和提供对策建议支撑。【方法】结合政策调研、文献计量与专利分析结果, 对全球微生物群系领域在战略环境、基础研究、专利布局、临床转化 4 个方面的差异进行比较分析。【结果】全球微生物群系战略布局以美洲的美国、加拿大及欧盟为先导, 基础研究逐步深入, 专利技术进入快速发展期, 但成果临床转化率不足; 我国微生物群系领域研究虽然起步较晚, 但近年来我国在基础研究与专利研发上展现出了更强的增长劲头。【结论】为加快我国微生物群系与大健康发展, 提出健全与健康产业发展相适应的监管体系、强化微生物群系企业创新主体地位及加强微生物群系与大健康领域人才梯队建设 3 条相应建议。

**关键词:** 微生物群系; 战略布局; 专利分析

## Global research landscape of microbiome

GAO Qian<sup>1,3</sup>, LI Xiaonan<sup>1,2,3</sup>, JIANG Hong<sup>\*1,2,3</sup>

1 National Science Library (Wuhan), Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, Hubei, China

2 Department of Information Resources Management, School of Economics and Management, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

3 Hubei Key Laboratory of Big Data in Science and Technology, Wuhan 430071, Hubei, China

**Abstract:** [Background] The renaming of “microbiome” signifies changes in the conceptual understanding and research methodologies of microbiomes. [Objective] To understand the development status and differences in the field of microbiomes around the world and provide

资助项目: 湖北省软科学计划(2023EDA019)

This work was supported by the Hubei Provincial Soft Science Research Project (2023EDA019).

\*Corresponding author. E-mail: jianghong@mail.whlib.ac.cn

Received: 2024-01-19; Accepted: 2024-04-29; Published online: 2024-05-21

countermeasures and suggestions for China to promote the research and development of microbiomes. **[Methods]** On the basis of the results from policy research, bibliometrics, and patent analysis, this paper compares the status of the microbiome field around the globe from four aspects: strategic environment, basic research, patent layout, and clinical translation. **[Results]** The global strategic layout of microbiomes was led by the United States, Canada, and the European Union. The basic research in this field has gradually deepened, and the patented technology has entered a stage of rapid development. However, the clinical translation of research results was insufficient. China started late in the research on microbiomes but demonstrated rapidly increasing basic studies and patents. **[Conclusion]** In light of these results, three suggestions are proposed to accelerate the development of microbiome research and application in improving one health in China. The three suggestions are establishing a regulatory system aligned with development of the healthy industry, strengthening the role of microbiome enterprises as innovation leaders, and fostering talent pipelines in the microbiome and one health fields.

**Keywords:** microbiome; strategic layout; patent analysis

随着全球掀起 microbiome 研究热潮, microbiome 被译为“微生物组”已有 15 年以上历史。2021 年 6 月 19–20 日,中国科学院学部举办了以“微生物组与大健康”为主题的“科学与技术前沿论坛”,多位院士专家达成了将“microbiome”中文译名由“微生物组”更改为“微生物群系”这一共识<sup>[1]</sup>。微生物群系(microbiome)是特定环境或者生态系统中群居的所有微生物成员的遗传信息和代谢能力的集合,其本义不仅指该环境中的全部微生物,还囊括它们所有的活性<sup>[1]</sup>。2023 年,联合国粮食及农业组织(粮农组织)明确将 microbiome 译为“微生物群系”,强调微生物群系存在于植物、动物、土壤、森林和海洋等所有生态系统中乃至人类体内,并围绕农药残留、微塑料、兽药残留对肠道微生物群系和人类健康的影响、土壤微生物群系等领域发布了相关研究报告<sup>[2]</sup>。microbiome 的更名,预示着随着微生物群系领域研究的深入,微生物群系将在动植物健康、生态环境、工业制造、农业生产等领域产生革命性概念和技术,在人类进步和国家发展中发挥越来越重要的作用<sup>[1]</sup>。

目前,微生物群系研究已然成为全球科技重点研究方向之一。美国、加拿大及欧盟率先进行微生物群系领域战略布局,并在基础研究、专利研发以及成果转化等方面持续发力;中国、澳大利亚、韩国等紧随其后。在此背景下,本文拟分析全球微生物群系的战略布局现状、基础研究态势、专利研发态势及临床转化现状,总结、比较、归纳全球重要国家微生物群系领域发展态势,并对大健康时代下我国微生物群系领域发展提出相关建议。

## 1 全球微生物群系战略布局现状分析

### 1.1 美洲

美国于 2001 年率先提出人类微生物群系计划(Human Microbiome Project, HMP),并于 2007 年正式启动了这一为期 10 年的人类第一个真正意义上的微生物群系计划。在第一阶段中,HMP 制定了口腔、皮肤、鼻腔、肠胃道和泌尿生殖道五大部位的临床样本标准,并建立了各类微生物的全基因组序列;部分研究揭示了不

同人群体内微生物代谢通路特征的不同、体内微生物对人类生存的积极意义及微生物菌群的临床应用前景<sup>[3]</sup>。2010年,地球微生物群系计划(The Earth Microbiome Project, EMP)设立,通过对全球典型的环境样本(土壤、海洋、空气、淡水生态系统等)进行宏基因组测序,全方位分析全球范围内微生物群系的多样性及功能<sup>[4]</sup>。

2012–2014年,美国人类微生物群系整合计划启动第二轮(Integrative HMP, iHMP/HMP2),并增加了微生物群系质量控制(The Microbiome Quality Control, MBQC)计划,旨在建立一个更完整的微生物研究数据库,探索微生物与疾病之间的深层机制。这一阶段涌现了多个突破性成果,如:炎症性肠病患者的肠道微生物群系变化机制<sup>[5]</sup>、前驱性糖尿病患者胰岛素抵抗征兆与微生物免疫反应间的联系研究等<sup>[6]</sup>。

2015–2020年,美国强调挖掘微生物在不同生态系统与研究领域的应用潜力,如2015年的联合微生物群系研究计划(Unified Microbiome Initiative, UMI)强调需要同时注重微生物群系在健康、农业、环境、生态等方面的应用潜力,开发跨领域平台技术<sup>[7]</sup>;同年,美国国家科学技术委员会(National Science and Technology Council)成立了测绘微生物组快速通道行动委员会(FTAC-MM),该委员会指出,美国政府在2012–2014财年共投入约9.22亿美元资助了2784个微生物组研究项目,年均投入达3.07亿美元<sup>[8]</sup>。2016年,白宫科技政策办公室启动国家微生物群系计划(National Microbiome Initiative, NMI),旨在深入揭示微生物群系的组成、结构及功能,促进对健康微生物群系功能的保护和恢复<sup>[9]</sup>。

2020年后,美国工程生物学研究联盟(The Engineering Biology Research Consortium, EBRC)发

布了《微生物群系工程:下一代生物经济研究路线图》,对微生物群系工程学的发展现状及未来20年的研究与开发领域进行评估<sup>[10]</sup>。可以预见,未来美国在微生物群系领域研究上将持续创新变革性工具和技术,推进微生物群系工程的长期发展。

受加拿大卫生研究院资助,2007年由加拿大卫生研究院感染与免疫研究所(Canadian Institutes of Health Research Institute of Infection and Immunity, CIHR-III)主要牵头的加拿大微生物群系计划(Canadian Microbiome Initiative, CMI)启动<sup>[1]</sup>,该计划的目标是分析和表征人体中定殖的微生物及其在慢性疾病状态下的潜在变化<sup>[11]</sup>。目前,加拿大二期微生物群系计划正在进行中<sup>[12]</sup>,包括多学科微生物群系研究平台“Integrated Microbiome Platforms for Advancing Causation Testing and Translation (IMPACTT)”、利用微生物群系治疗炎症性肠病、研究微生物群系在宫颈癌中的作用等多个研究子项<sup>[13]</sup>。

2012年,巴西加入了全球生物多样性信息网络(the Global Biodiversity Information Facility),开放获取生物多样性数据,并组织了巴西微生物群系项目(Brazilian Microbiome Project, BMP),以协调和标准化巴西不同机构及国际机构间的项目<sup>[14]</sup>。为探究巴西丰富的海岸微生物群系资源,塔拉海洋基金会(The Tara Ocean Foundation)资助了一系列海洋领域微生物群系研究,并积极促进公众宣传<sup>[15]</sup>。

## 1.2 欧洲

欧盟在人类微生物群系领域的布局几乎与美国同步<sup>[16]</sup>。2008年,欧盟基于第七框架计划资助启动了人类肠道宏基因组计划(Metagenomics of the Human Intestinal Tract, MetaHIT),为建立人类肠道微生物基因目录做出突出贡献<sup>[17-18]</sup>。次年,欧盟启动国际人类微生物群系标准项目

(The International Human Microbiome Standards, IHMS)<sup>[19]</sup>。2012年, 欧盟发起第二期计划 MetaGenoPolis (MGP), 致力于健康和营养方面的肠道微生物群系研究<sup>[20]</sup>。此外, 欧盟相继开展了 MetaCardis 项目、MyNewGut 项目、肠道微生物群系联合行动(joint action intestinal microbiomics)、CardioBiome、GEMMA、ONCOBIOME 等专项研究项目或研究工具, 聚焦人类微生物群系与心脑血管疾病、能量平衡及脑发育和功能、非传染性慢性疾病等不同类型的关系研究<sup>[21]</sup>。2016年, 以欧洲国家为主的 17 个国家发起“健康饮食, 健康生活”联合倡议(The initiative Healthy Diet, Healthy Life, HDHL), 强调研究饮食与人类肠道微生物群系相互作用研究的重要性<sup>[22]</sup>。2018年 10 月, 欧盟发布新版生物经济战略《欧洲可持续发展生物经济: 加强经济、社会和环境之间的联系》, 明确指出微生物属于生物经济中的重要部分, 将重点关注农业、森林和海洋生态系统背景下的微生物多样性, 并开发基于微生物群系的解决方案<sup>[23]</sup>。2023年 6 月 20 日, 欧盟委员会启动“海洋微生物群系促进海洋健康和蓝色生物经济可持续性”行动, 聚焦海洋微生物群系领域的科学和技术挑战以及生物勘探<sup>[24]</sup>。

在“欧盟地平线 2020”等资助计划下, 欧洲地区多个国家陆续启动了微生物群系的研究项目, 包括西班牙 Sequentia Biotech 公司的“GAIA-Health”项目<sup>[25]</sup>、萨拉曼卡大学“ROMANCE”项目<sup>[26]</sup>、意大利乌迪内大学“WildWoodMicrobes”项目<sup>[27]</sup>、丹麦哥本哈根大学“MIND THE GUT”项目<sup>[28]</sup>、德国亥姆霍兹环境研究中心“PROMICON”项目<sup>[29]</sup>、奥地利理工学院“MICROBE”项目<sup>[30]</sup>等, 研究人类系统、农作物系统、食品系统等不同类型对象的微生物群系及其相关功能, 最终从微生物学角度提供有效、创新的工具与方法。

在欧洲地区微生物群系领域战略布局中表现较为突出的国家包括英国、德国、法国、西班牙等。2021年, 英国知识转移网络(knowledge transfer partnerships, KTN)微生物群系创新网络发布微生物群系战略路线图(microbiome strategic roadmap), 提出了创建微生物群系研究与创新合作网络等 12 项优先行动<sup>[31]</sup>; 2023年, KTN 发布报告“The Human Intestinal Microbiome-Therapies and Diagnostics: The Science, Opportunities and Challenges”, 均指明巩固英国在微生物群系科学方面领先地位的重要性<sup>[32]</sup>。同年, 由英国生物技术与生物科学研究理事会(Biotechnology and Biological Sciences Research Council, BBSRC)资助的 UK-CMCB 项目建设了全球第一个公开的英国作物微生物群系冷冻库(The UK Crop Microbiome CryoBank), 致力于保存英国栽培的 6 种重要粮食作物的微生物群系样本<sup>[33]</sup>。

2012–2019年, 法国国家农业研究所等在未来投资计划(Investissements d’Avenir)资金支持下开展 MétaGénoPolis 计划, 通过定量和功能宏基因组学技术分析人类肠道微生物对健康和疾病的影响<sup>[34]</sup>。2014年至今, 法国 Seventure Partner 公司已连续成立两期 Health for Life Capital™ (HFL)基金, 专注微生物群系领域的投资支持<sup>[35]</sup>。2020年, 巴黎微生物群系医学中心正式成立, 该中心的总目标是利用肠道微生物学创造新的药物工具以促进医疗应用<sup>[36]</sup>。2021年, 法国 BIOASTER、Biocodex、Da Volterra 等多个新兴微生物研究部门联合成立微生物促进联盟(Alliance Promotion Microbiote)<sup>[37]</sup>。2022年, 法国国家农业、食品与环境研究所(National Research Institute for Agriculture, Food and Environment, INRAE)牵头启动 Le French Gut 项目, 对法国微生物群系领域研究创新、市场

投资、就业乃至国际影响力具有战略意义<sup>[38]</sup>。

2012年比利时根特大学 Jeroen Raes 及其团队发起比利时人肠道菌群研究计划“Flemish 肠道菌群项目(Flemish Gut Flora Project)”，基于定量微生物群系数数据鉴定出新的肠道菌群类型，使微生物群系数数据与定量健康数据参数相关联<sup>[39]</sup>。2016年，比利时政府经济、科技与创新部发布关于“微生物群系、饮食与健康：评估科学与创新差距”的主题文件，从微生物群系领域发展趋势、全球重要国家战略布局对比、行业市场发展等层面说明目前人类微生物群系发展的机遇与建议<sup>[40]</sup>。

在爱尔兰，2003年科克大学牵头成立爱尔兰微生物研究所(Alimentary Pharmacobiotic Center, APC)，专注研发引起消化障碍的慢性疾病治疗剂<sup>[41]</sup>。为研究积极调节微生物群系以支持健康老龄化的科学策略，爱尔兰开展老年人元基因组学计划 Irish government ‘Metagenomics of the Elderly’ Programme (ELDERMET)<sup>[42]</sup>。2015年，荷兰格罗宁根大学研究人员启动了荷兰微生物群系项目，2022年该项目组系统解释了荷兰地区遗传、环境暴露、生活方式和饮食等多方面因素如何共同影响人体肠道微生物群系<sup>[43]</sup>。2023年，荷兰政府从其国家增长基金中拨款2亿欧元支持全微生物群系计划，以建立全微生物群系研究所，研究人、动物、植物、土壤、水和微生物群系之间及微生物群系内部的相互作用<sup>[44]</sup>。从区域战略性联盟组织上看，荷兰、比利时、德国等联合成立了欧洲区域微生物群系中心(the Euregional Microbiome Center, EMC)，推进新生儿宿主体内的微生物群系研究等一系列国际前沿微生物群系研究<sup>[45]</sup>。

### 1.3 亚洲

始于2016年的日本内阁府官民研究开发投资扩大项目 PRISM 计划支持了部分微生物群

系研究<sup>[46]</sup>，如日本国立医药基础健康营养研究所(National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, NIBIOHN)拟基于5000余名健康个体的微生物群系数数据库，建立微生物群系元数据库及基础分析平台，加快糖尿病等疾病的医疗保健产业发展<sup>[47]</sup>。2019年，日本政府全面启动了旨在复兴科技创新立国的“登月型(Moonshot)”研发计划，着眼于实现30年后未来社会的开发目标，其中涵盖多个微生物群系相关研究计划：如在目标5中，为实现扩大粮食供应和保护全球环境的粮食生产系统，支持“基于土壤微生物图谱构建可持续农业控制平台”通过完全控制牛的瘤胃微生物群系，实现新型牲畜生产系统，减少80%的甲烷等研发工作<sup>[48]</sup>。在代表性研究组织方面，由东京工业大学牵头的日本人类微生物群系联盟(Japanese Consortium for Human Microbiome, JMBC)致力于寻找日本人特有的肠道微生物群系特征<sup>[49]</sup>。同时，日本文部科学省每年发布的《科技创新白皮书》也多次指明微生物群系研究的重要性<sup>[50]</sup>。

2010–2015年，韩国开展基于韩国双胞胎队列项目的韩国微生物群系多样性研究(Korean Microbiome Diversity Using Korean Twin Cohort Project)，使用双胞胎队列研究人类疾病相关微生物群系并表征韩国特异性微生物群系<sup>[51]</sup>。2011年5月，韩国成为国际人类微生物群系联盟(International Human Microbiome Consortium, IHMC)的第8个成员国，促进韩国多项高水平微生物群系研究。从韩国微生物群系治疗市场现状来看，2020–2023年，韩国的微生物群系治疗临床前和临床项目增长了64%。2016年，韩国政府宣布将投资约242亿韩元用于微生物群系相关的研发费用，政府还计划开展“克服人类疾病的微生物群系技术开发项目(暂定名)”，通过在2025–2032年的8年内分两个

阶段投资总计 4 000 亿韩元的预算,为微生物群系治疗从基础研究到商业化的各个阶段提供支持。2017 年,韩国科学技术信息通信部在第二次生物工程培养基本计划(又称生物经济创新战略 2025)中将微生物群系筛选为未来有前途的技术领域<sup>[52-54]</sup>。2021 年,韩国农业、食品和农村事务部决定在淳昌启动为期 10 年的微生物群系资源中心项目<sup>[55]</sup>。2022 年,新加坡国立脑神经医学院与马来西亚双威大学等联合成立东盟微生物群及营养中心(ASEAN Microbiome Nutrition Centre, AMNC),研究肠道微生物群如何影响身体老化及如何防止或延缓失智症等神经退化疾病发作<sup>[56]</sup>。

我国在微生物群系领域实施了多个具体的战略计划与研究项目,并鼓励跨学科的研究交流,促进技术创新与应用转化,紧跟国际前沿潮流,注重国际合作,积极参与全球微生物群系研究与合作计划。积极参与地球微生物群系项目、国际人类微生物群系联盟等国际微生物群系领域重大研究计划与合作研究<sup>[57]</sup>。另一方面积极推动国内研究,开展本土化微生物群系研究计划。21 世纪初中国科学院微生物研究所有关专家积极推动“微生物地球”研究计划<sup>[1]</sup>。2014 年,中国科学院组织并启动了土壤微生物相关的战略性先导科技专项,围绕我国土壤微生物“资源”“功能”“调控”三大任务和新技术新方法开展探索<sup>[58]</sup>。2017 年,中国科学院启动了微生物群系计划,联手攻关“人体与环境健康的微生物组共性技术研究”,重点开展人体微生物群系、环境微生物群系(土壤、水体、空气)、农作物微生物群系、家养动物肠道微生物群系、工业微生物群系(传统发酵、生物冶金、生物活性物质)等多项工作<sup>[58]</sup>。2021 年,国家重点研发计划“生物大分子与微生物组”、科技部科技基础资源调查专项“中国微生物模式菌株资源调查及基因

组数据库建设”等多个专项项目启动;2022 年,国家自然科学基金委员会发布“水圈微生物驱动地球元素循环的机制”重大研究计划,以阐明驱动碳氮硫循环的水圈微生物的群落形成和演化规律以及与环境的作用机理<sup>[59]</sup>。

近年来,我国在微生物群系发展上取得了多个重要突破,这得益于我国得天独厚的发展优势及良好的基础设施支持:我国具有丰富的环境和生物资源及大规模人口,蕴藏着应用潜力无限的特色微生物群系;在科技财政经费方面,国家自然科学基金资助经费逐渐增加,“973”计划、“863”计划和中国科学院战略性先导科技专项等予以微生物群系研究支持;在微生物基础和应用基础研究领域、微生物技术研发和应用转化领域,我国已经建有 8 个国家重点实验室及面向普通、农业、工业、环境、医药等各方向微生物研究的专业研究所<sup>[60]</sup>。

#### 1.4 大洋洲

除以上重要国家外,澳大利亚在微生物群系战略布局同样较为突出。2009 年,澳大利亚快速启动人类微生物群系项目,分析肠道微生物的宏基因组和澳大利亚特异性微生物群系。2017 年,新南威尔士大学等联合建立了澳大利亚第一个微生物群系研究中心<sup>[61]</sup>。2019 年 1 月起,在国家合作研究基础设施战略(National Collaborative Research Infrastructure Strategy, NCRIS)等资助计划下,澳大利亚微生物群系计划(Australian Microbiome Initiative, AMI)项目启动,其使命是开发一个涵盖澳大利亚陆地和水生生态系统等、全面、可公开访问的微生物多样性数据库<sup>[62]</sup>,并于 2021 年 11 月绘制了澳大利亚微生物群系倡议活动示意图<sup>[63]</sup>。

此后,澳大利亚不同政府机构合作开展关于微生物群系的战略性项目,例如澳大利亚综合海洋观测系统(Australia's Integrated Marine

Observing System, IMOS)开展的海洋微生物群系计划<sup>[64]</sup>, 澳大利亚联邦科学与工业研究组织(Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, CSIRO)聚焦澳大利亚矿床的微生物群系研究, 了解与矿物质系统相关的微生物群落以揭示新的勘探目标<sup>[65]</sup>。2023年, 澳大利亚昆士兰科技大学微生物群系研究中心(Centre for Microbiome Research, CMR)获批拨款290万澳元, 用于建立澳大利亚首个综合人类微生物群系生物库<sup>[66]</sup>。

## 2 全球微生物群系基础研究态势分析

### 2.1 发文趋势

使用微生物群系相关主题词在 Web of Science 数据库中开展检索, 并根据检索结果调整检索策略, 最终检索式为: TS=((Microbiome OR “gut microbial” OR “gut flora” OR “virome” OR “Phage therapy” “microbiota transplantation” OR “live biotherapeutic products” OR “Probiotic composition\*” OR “bacterial populations” OR

“gastrointestinal microbiota” OR “bacteriotherap\*” OR “microbial community” OR “microflora” OR “microbial group” OR “microbial population” OR “microbiota” OR “intestinal flora” OR “gut microbes” OR “microbial\* composition\*” OR “gastrointestinal microbial” OR “symbiotic bacteria”) NOT TS=(“antimicrobial compositions” OR microbicidal) AND DOP=(2010-01-01 to 2023-12-31) (检索时间: 2024年4月8日)。

从图1可以看到, 2010–2023年, 全球共发表微生物群系相关文章245 856篇, 其中, 研究性论文183 419篇。2019年起每年发表微生物群系相关文章突破20 000篇, 基础研究呈现出萌动突破、集中暴发的态势。

### 2.2 主要发文国家

从微生物群系基础研究的主要发文国家来看, 中国和美国发文量遥遥领先, 排名第1位中国的发文量是排名第3位德国的5倍。从区域分布来看(表1), 发文量排名前20的国家在美洲、亚洲、欧洲和大洋洲均有分布, 欧洲国家数量最多。其中, 亚洲4国合计发文92 120篇, 占全球比重37.5%; 欧洲12国合计发文90 600篇,

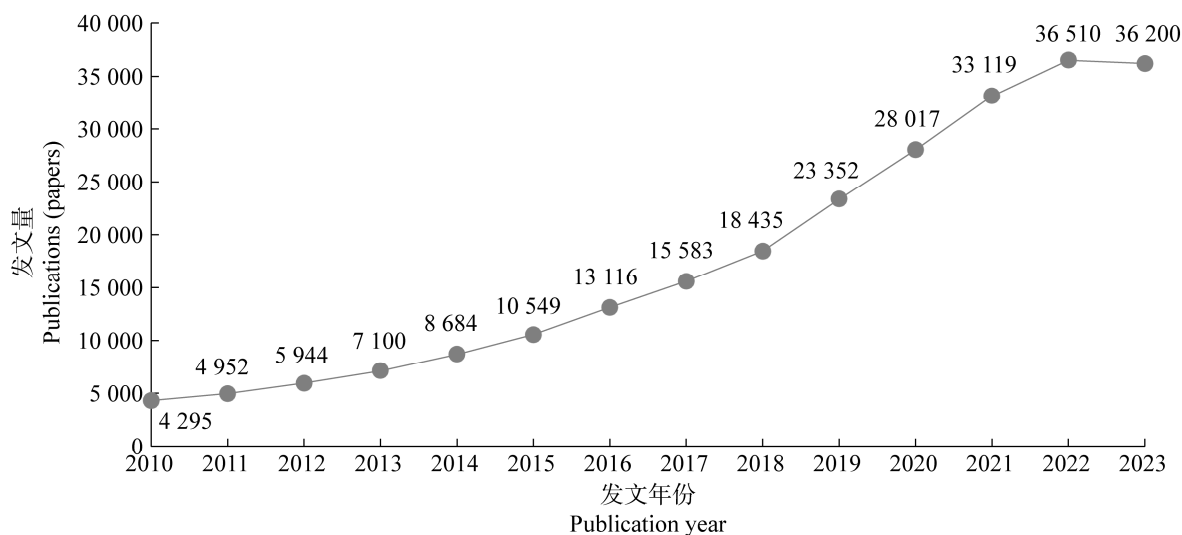


图1 2010–2023年全球微生物群系基础研究发文趋势

Figure 1 Trends in the publication of global microbiome basic research from 2010 to 2023.

表 1 2000–2023 年全球微生物群系基础研究排名前 20 的国家

Table 1 Top 20 countries in the global microbiome basic research rankings from 2000 to 2023

序号 Rank	国家 Country	区域 Continent	发文量(篇) Publications (paper)	发文百分比 Percentage of publications (%)
1	中国 China	亚洲 Asia	69 098	28.1
2	美国 USA	美洲 Americas	63 310	25.8
3	德国 Germany	欧洲 Europe	13 640	5.5
4	意大利 Italy	欧洲 Europe	12 342	5.0
5	英国 UK	欧洲 Europe	11 682	4.8
6	加拿大 Canada	美洲 Americas	10 469	4.3
7	法国 France	欧洲 Europe	10 393	4.2
8	西班牙 Spain	欧洲 Europe	10 032	4.1
9	澳大利亚 Australia	大洋洲 Oceania	9 514	3.9
10	日本 Japan	亚洲 Asia	8 601	3.5
11	印度 India	亚洲 Asia	7 711	3.1
12	荷兰 Netherlands	欧洲 Europe	7 106	2.9
13	巴西 Brazil	美洲 Americas	7 098	2.9
14	韩国 Korea	亚洲 Asia	6 710	2.7
15	瑞典 Sweden	欧洲 Europe	4 612	1.9
16	瑞士 Switzerland	欧洲 Europe	4 434	1.8
17	丹麦 Denmark	欧洲 Europe	4 310	1.8
18	比利时 Belgium	欧洲 Europe	4 265	1.7
19	波兰 Poland	欧洲 Europe	4 218	1.7
20	俄罗斯 Russia	欧洲 Europe	3 566	1.5

占全球比重 36.9%；美洲 3 国合计发文 80 877 篇，占全球比重 32.9%。各地区各国发文量数据反映出亚洲、欧洲、美洲在微生物群系方面开展基础研究相对活跃，中国和美国处于相对领先的地位。

### 2.3 主要研究机构

从微生物群系基础研究的主要研究机构来看(表 2、表 3)，发文量排名前 20 的研究机构分布在 3 个洲、7 个国家，其中，美洲 8 个研究机构发文 26 127 篇；欧洲 8 个研究机构合计发文 23 035 篇；亚洲 5 个研究机构发文 20 418 篇。美国在研究机构数量和发文量上均处于领先地位；欧洲研究机构分布相对分散；亚洲 5 个机

构均位于中国，分别是中国科学院、中国农业农村部、浙江大学、中国农业科学院和中国农业大学。美国的研究机构在微生物群系基础研究论文产出上处于全球领先地位，研究机构数量之多、论文产出数量之高值得其他国家追赶和超越。

### 2.4 引文影响力

微生物群系领域研究被引频次 Top 20 的文献中(表 4)，所属国家为美国的有 15 篇，被引频次最高达 11 090 次；这些文献大多集中在 2011–2014 年间，出现了 UPARSE、phyloseq 工具、QIIME2、微生物群系与肥胖机理研究、分娩方式对微生物群系影响等一系列突破性研究成果。除美国外，被引频次 Top 20 的发文国家



表 2 2000–2023 年全球微生物群系基础研究排名前 20 的研究机构分布情况

Table 2 Distribution of the Top 20 research institutions of the global microbiome basic research from 2000 to 2023

区域	研究机构分布及产出情况
Continent	Distribution and output of research institution
美洲	美国(8 个, 26 127 篇)
Americas	USA (8 institutions, 26 127 papers)
欧洲	合计 23 035 篇, 其中, 法国(4 个, 12 706 篇)、西班牙(1 个, 3 199 篇)、德国(1 个, 2 685 篇)、 丹麦(1 个, 2 225 篇)、英国(1 个, 2 220 篇)
Europe	A total of 23 035 articles, including France (4 institutions, 12 706 papers), Spain (1 institution, 3 199 papers), Germany (1 institution, 2 685 papers), Denmark (1 institution, 2 225 papers), and UK (1 institution, 2 220 papers)
亚洲	中国(5 个, 20 418 篇)
Asia	China (5 institutions, 20 418 papers)

表 3 2000–2023 年全球微生物群系基础研究排名前 20 的研究机构

Table 3 Top 20 research institutions in global microbiome basic research from 2000 to 2023

序号	机构名称	发文量	所属国家
Rank	Name of the institution	Publication	Country
1	中国科学院 Chinese Academy of Sciences	9 102	中国 China
2	加州大学 University of California	7 753	美国 USA
3	哈佛大学 Harvard University	4 184	美国 USA
4	法国国家农业食品与环境研究院 French National Institute for Agri-Food and Environmental Research	3 669	法国 France
5	法国国家科学研究中心 French National Centre for Scientific Research	3 668	法国 France
6	中国农业农村部 Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China	3 641	中国 China
7	西班牙国家研究委员会 Spanish National Research Council	3 199	西班牙 Spain
8	浙江大学 Zhejiang University	2 977	中国 China
9	法国国家健康与医学研究院 French National Institute of Health and Medical Research	2 871	法国 France
10	亥姆霍兹联合会 Helmholtz Federation	2 685	德国 Germany
11	俄亥俄大学 Ohio University	2 560	美国 USA
12	巴黎西岱大学 University of Paris-Cité	2 498	法国 France
13	美国农业部 U.S. Department of Agriculture	2 479	美国 USA
14	中国农业科学院 Chinese Academy of Agricultural Sciences	2 478	中国 China
15	佛罗里达州立大学 Florida State University	2 468	美国 USA
16	美国能源部 U.S. Department of Energy	2 381	美国 USA
17	哈佛医学院 Harvard Medical School	2 227	美国 USA
18	哥本哈根大学 University of Copenhagen	2 225	丹麦 Denmark
19	中国农业大学 China Agricultural University	2 220	中国 China
19	伦敦大学 University of London	2 220	英国 UK
20	德克萨斯大学 University of Texas	2 075	美国 USA

表 4 2010–2023 年微生物群系领域被引频次排名前 20 的文章

Table 4 Top 20 cited articles in the field of microbiome from 2010 to 2023

序号 Rank	标题 Title	被引频次 Citation	通信作者机构 Corresponding author's institution	国家 Country	出版年 Publication year
1	UPARSE: highly accurate OTU sequences from microbial amplicon reads	11 090	密歇根大学 University of Michigan	美国 USA	2013
2	Phyloseq: an R package for reproducible interactive analysis and graphics of microbiome census data	10 415	斯坦福大学 Stanford University	美国 USA	2013
3	Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2	9 848	北亚利桑那大学 Northern Arizona University	美国 USA	2019
4	Metagenomic biomarker discovery and explanation	9 494	哈佛大学 Harvard University	美国 USA	2011
5	A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing	7 446	华大基因 BGI Genomics Co., Ltd	中国 China	2010
6	Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013	7 056	华盛顿大学 University of Washington	美国 USA	2014
7	Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences	6 409	哈佛大学 Harvard University	美国 USA	2013
8	Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome	6 168	哈佛大学 Harvard University	美国 USA	2014
9	Global patterns of 16S rRNA diversity at a depth of millions of sequences per sample	6 043	科罗拉多大学 University of Colorado	美国 USA	2011
10	Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms	5 978	科罗拉多大学 University of Colorado	美国 USA	2012
11	<i>De novo</i> transcript sequence reconstruction from RNA-seq using the Trinity platform for reference generation and analysis	5 431	布罗德研究所 Broad Institute	美国 USA	2013
12	Introducing EzBioCloud: a taxonomically united database of 16S rRNA gene sequences and whole-genome assemblies	5 281	首尔大学 Seoul National University	韩国 Korea	2017
13	Human gut microbiome viewed across age and geography	5 049	华盛顿大学 University of Washington	美国 USA	2012
14	The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic	4 898	国际益生菌与益生元科学协会 International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics	美国 USA	2014
15	Enterotypes of the human gut microbiome	4 678	欧洲分子生物实验室 European Laboratory of Molecular Biology	德国 Germany	2011

(待续)

(续表 4)

序号 Rank	标题 Title	被引频次 Citation	通信作者机构 Corresponding author's institution	国家 Country	出版年 Publication year
16	Structure, function and diversity of the healthy human microbiome	4 544	哈佛大学 Harvard University	美国 USA	2012
17	A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes	4 397	华大基因 BGI Genomics Co., Ltd	中国 China	2012
18	Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes	4 262	宾夕法尼亚大学 University of Pennsylvania	美国 USA	2011
19	Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa	3 766	佛罗伦萨大学 University of Florence	意大利 Italy	2010
20	Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease	3 741	克利夫兰诊所 Cleveland Clinic	美国 USA	2011

还包含欧洲的德国和意大利, 东北亚的中国和韩国。中国发表的文献中, 被引频次最高为 7 446 次, 为华大基因(通讯作者单位)于 2010 年发表的通过宏基因组测序建立的人类肠道微生物基因目录。

将同一年同一个 ESI 学科中发表的所有论文按被引用次数由高到低进行排序, 排在前 1% 的论文作为高被引论文。对全球微生物群系领域高被引论文进行分析发现, 2010–2023 年期间, 全球共发表高被引论文 5 323 篇。对发表高被引论文数量超过 200 篇的国家进行统计发现, 欧洲地区合计 3 314 篇, 德国发表 532 篇、英国发表 531 篇、法国发表 388 篇、意大利发表 376 篇、荷兰发表 350 篇、西班牙发表 294 篇、瑞典发表 226 篇、瑞士发表 216 篇、丹麦发表 201 篇、比利时发表 200 篇; 美洲地区合计 2 579 篇, 美国发表 2 199 篇、加拿大发表 380 篇; 亚洲地区, 中国发表 1 406 篇; 大洋洲地区, 澳大利亚发表 338 篇。

该结果一定程度上揭示了在论文质量上美洲与欧洲目前处于领先地位, 但由于美洲和欧洲微生物群系基础研究起步较早, 因此该结果也可能是由于论文引用的“马太效应”导致。中

国在该领域成果数量近几年来才得以与美国近乎持平, 需等待进一步扩散。此外, 虽然中国近年来论文增速明显, 但在论文质量和影响力上仍需进一步提升。

### 3 全球微生物群系专利研发态势分析

#### 3.1 专利申请趋势

使用微生物群系相关主题词在 incoPat 数据库中开展检索, 并根据检索结果调整检索策略, 最终检索式为: ((TIAB=Microbiome OR “微生物组” OR “微生物群” OR “gut microbial” OR “gut flora” OR “肠道微生物” OR “肠道菌群” OR “病毒组学” OR “virome” OR “phage therapy” OR “噬菌体疗法” OR “菌群移植” OR “microbiota transplantation” OR “活菌制剂” OR “活体生物药” OR “live biotherapeutic products” OR “益生菌组合物” OR “probiotic composition\*” OR “bacterial populations” OR “gastrointestinal microbiota” OR “bacteriotherap\*” OR “细菌疗法” OR “microbial community” OR “共生菌群” OR “microflora” OR “microbial group” OR “microbial population” OR “microbiota” OR “intestinal flora”

OR “gut microbes” OR “microbial\* composition\*” OR “gastrointestinal microbial” OR “symbiotic bacteria”) NOT TIAB=(“抗微生物组” OR “杀微生物组合物”) AND AD=[20100101 to 20231231] (检索时间: 2024 年 2 月 29 日)。

从图 2 可以看到, 2010 年以来, 全球微生物群系技术处于快速发展期, 专利申请呈增长趋势, 2010–2023 年相关专利申请共计 31 951 件。2011–2016 年, 随着美国、欧洲多国、东北亚的中国和日本等出台国家层面微生物群系研究计划项目, 微生物群系技术进入快速发展期, 研究机构和企业不断进入市场进行研发布局, 专利数量呈现暴发式增长。2017 年后, 微生物群系技术专利申请突破 3 000 件, 技术创新活跃度较高, 2021 年专利申请量稍有下降(由于专利公开和数据库收录的滞后性, 近 3 年专利数量统计数据仅供参考)。

### 3.2 主要技术来源地与目标地

从技术来源地来看(图 3), 排名前 10 的国家依次为中国、美国、韩国、日本、俄罗斯、法国、英国、印度、荷兰和瑞士。其中, 来源于

中国的微生物群系专利申请最多, 为 10 648 件, 占全球专利总申请量的 33%。排名第 2 位的是美国, 申请量占全球专利总申请量的 21%, 可见中国和美国是该领域主要的技术创新地, 其专利数量之和超过全球总量的 54%。此外, 亚洲的韩国、日本、印度, 以及欧洲的俄罗斯、法国、英国、荷兰和瑞士均在该领域进行了大量的技术布局。

从技术目标地来看(图 4), 排名前 10 的国家/地区依次为中国、美国、世界知识产权组织(World Intellectual Property Organization, WIPO)、欧洲专利局(European Patent Office, EPO)、韩国、日本、俄罗斯、澳大利亚、加拿大和巴西, 向这些国家以及区域性组织提交的专利数量占到全球专利申请总量的 86%。按区域来分, 东北亚的中国、韩国和日本, 美洲的美国、加拿大和巴西, 欧洲的俄罗斯, 大洋洲的澳大利亚位于前 10 位。其中, 向中国提交的专利数量最多, 说明我国是微生物群系领域首要的技术目标市场。

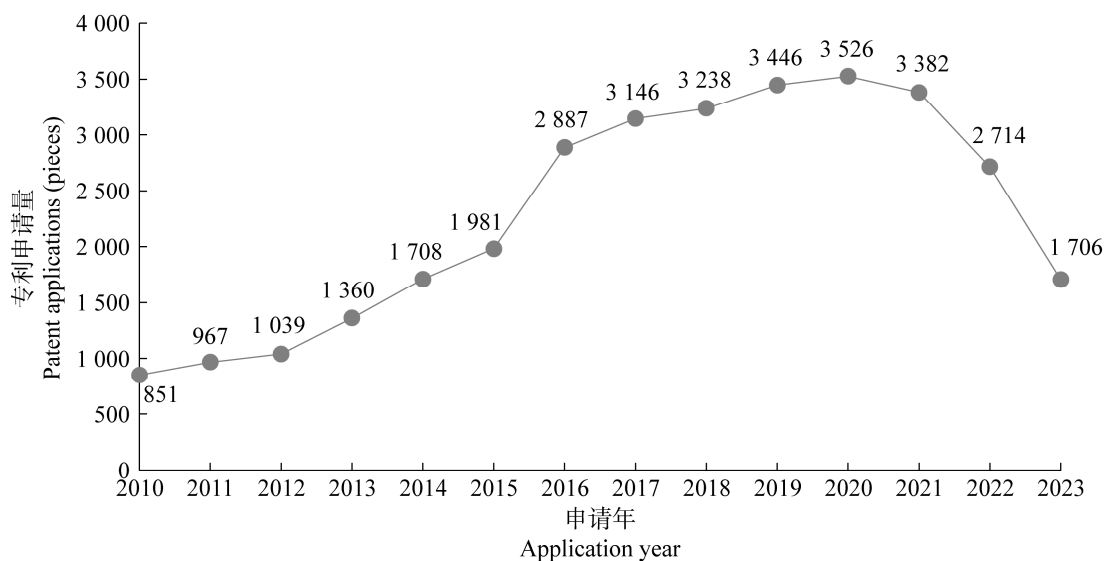


图 2 2010–2023 年全球微生物群系领域专利申请趋势

Figure 2 Trends in patent applications in microbiome in global from 2010 to 2023.

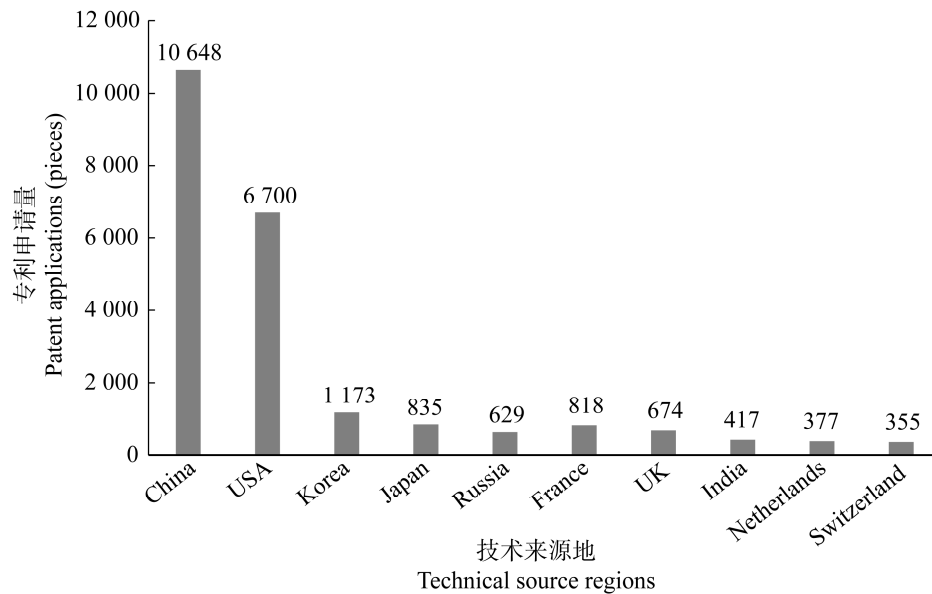


图3 微生物群系专利主要技术来源地

Figure 3 The main technical source regions of patents in microbiome.

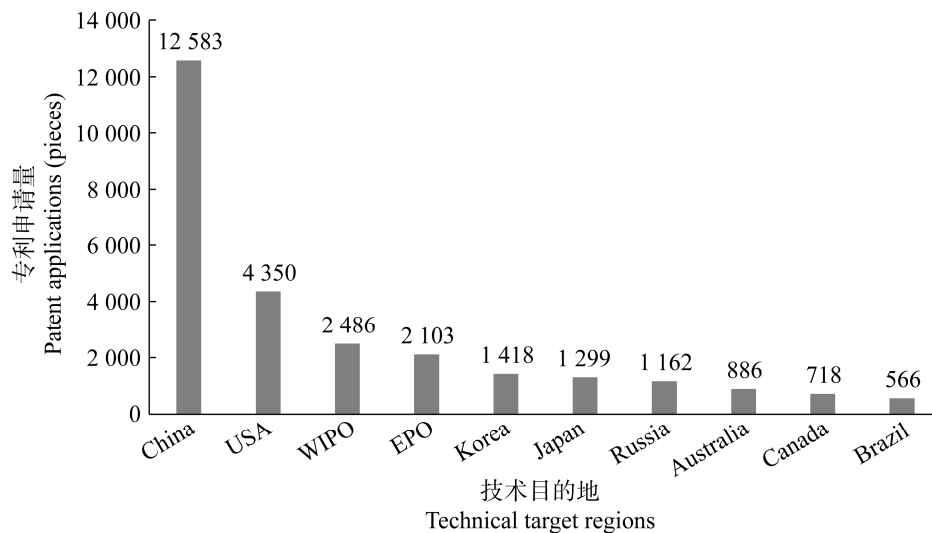


图4 微生物群系主要技术目标地

Figure 4 The main technical target regions of patents in microbiome.

### 3.3 主要申请机构

微生物群系领域专利数量前 20 名的申请机构共有 28 个(表 5), 包含 9 个高校院所、19 个企业。从申请机构所属国别来看, 美国最多, 有 13 个; 其次是中国, 4 个; 还包括韩国 1 个、印

度 1 个、法国 2 个、英国 2 个、丹麦 1 个、荷兰 1 个、挪威 1 个、瑞典 1 个、瑞士 1 个; 从所属区域来看, 美洲 13 个、欧洲 9 个、亚洲 6 个。

分析发现, 美洲和欧洲申请机构较为重视相关专利的布局, 并且企业占据主要申请主体,

表 5 2010–2023 年微生物群系领域专利申请排名前 20 的机构

Table 5 Top 20 institutions for patent applications in the field of microbiome from 2010 to 2023

序号 Rank	机构名称 Name of the institution	所属国家 Country	申请量 Patent applications (pieces)
1	uBiome	美国 USA	304
2	江南大学 Jiangnan University	中国 China	273
3	Rebiotix	美国 USA	192
4	Snipr Technologies Limited	英国 UK	132
5	University of California	美国 USA	121
6	MaaT Pharma	法国 France	115
6	DSM IP Assets B.V.	荷兰 Netherlands	113
7	Kaleido Biosciences	美国 USA	113
8	Pherecydes Pharma	法国 France	110
9	浙江大学 Zhejiang University	中国 China	106
10	BioConsortia	美国 USA	98
10	Psomagen	美国 USA	98
11	华南农业大学 South China Agricultural University	中国 China	92
12	Nestlé	瑞士 Switzerland	91
13	Flagship Pioneering	美国 USA	83
14	BioGaia	瑞典 Sweden	82
14	Tata Consultancy Services	印度 India	82
15	Indigo Ag	美国 USA	80
16	University of Minnesota	美国 USA	77
16	Seres Therapeutics	美国 USA	77
17	Korea Food Research Institute	韩国 Korea	70
17	Harvard University	美国 USA	70
18	4D pharma plc	英国 UK	69
18	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	美国 USA	69
19	Glycom	丹麦 Denmark	68
19	Pendulum	美国 USA	68
20	Agrinos	挪威 Norway	67
20	南京农业大学 Nanjing Agricultural University	中国 China	67

亚洲的研究机构多为高校院所。美洲申请量最多的机构为美国的 uBiome 企业，重点布局酶、核酸或微生物的测定或检验方法，以及生物信息学的 ICT 程序设计工具或数据库系统；亚洲申请量最多的机构为中国的江南大学，重点布局微生物、营养制品、医用配制品；欧洲申请量最多的机构为英国的 Snipr Technologies Limited 企业，重点布局医用配制品，以及遗传工程涉及的 DNA、RNA 或载体的分离、制备或纯化。

### 3.4 主要技术构成

从技术构成上看(图 5)，申请量排名前 10 的亚洲国家，即中国、韩国、日本和印度，侧重在 A23L33、C12N1、C12R1、A61P1、A61K35 领域进行技术布局；申请量排名前 10 的欧洲国家，即俄罗斯、法国、英国、荷兰和瑞士，则在 A61K35、A61K31、A61P1、A23L33 等领域研发成果突出。这说明亚洲和欧洲地区均注重营养制品、微生物、治疗消化系统疾病的药物、医用配制品领域的技术开发(表 6)。基于这些国

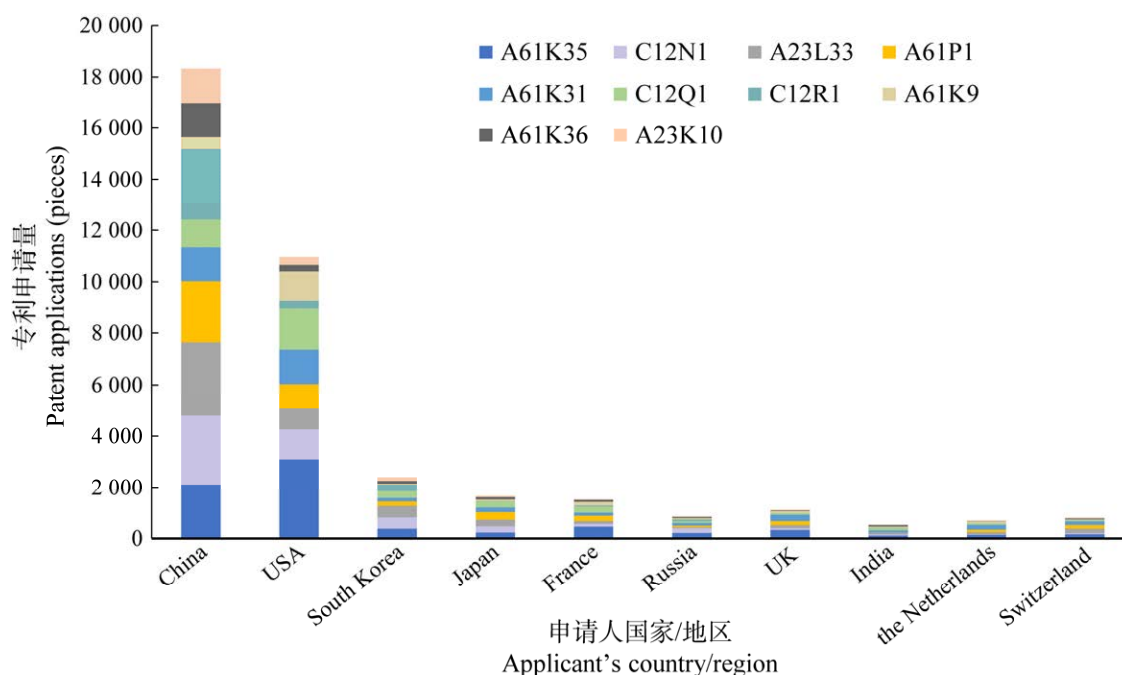


图 5 微生物群系领域专利申请量排名前 10 的国家的专利技术构成

Figure 5 The patent technology composition of the top 10 countries with the highest number of patent applications in the field of microbiome.

家历史悠久、体量巨大的发酵产业发展优势以及丰富的环境和生物资源，营养保健食品、生物医疗、复杂菌群发酵与移植等多个领域都得益于微生物群系技术实现了产品创新。基于我国在以肠道菌群为靶点预防、治疗慢性疾病研究上的理论突破，针对肠道微生物群系的药品与治疗技术也层出不穷。代表性专利如用于改善肠道微生物群落的人参皂苷组合物、三丁酸甘油酯组合物等<sup>[67]</sup>。

申请量排名前 10 的美洲国家中，美国侧重在 A61K35、C12Q1、A61K31、A61K9 进行技术布局，即医用配制品、酶/核酸/微生物的测定或检验方法领域。在人类微生物群系计划的支持下，美国对人体不同部位的微生物组成、功能以及对健康的影响进行了深入研究，探索揭示微生物群落复杂性及作用机制的测定工具与技术方法。美国在微生物群系领域的代表性专

利如：专利 US11773455B2 研发了微生物群系衍生的微生物疗法与技术系统，可用于检测针对传染病或其他健康状况的抗生素使用对个体的微生物群系的一种或多种影响<sup>[68]</sup>、US11697605B2 开发了微生物菌群分析、测定系统及相应创新性方法<sup>[69]</sup>。

## 4 全球微生物群系临床转化成果分析

微生物群系与许多疾病存在相互作用，由于菌群失调导致的疾病发生、发展及合并状态统称为菌群失调相关疾病。近年来，利用菌群重建治疗菌群失调相关性疾病的临床证据不断增加，活体生物药已成为微生物群系领域的研究热点之一，可将健康人群肠道中的功能菌群通过灌肠或吞服等方式移植到接收者体内，以重建肠道微生物群系，调节菌群平衡<sup>[70]</sup>。活体

表 6 IPC 专利技术分类号释义表

Table 6 Interpretation of IPC (International Patent Classification)

分类号(大组) Classification (maingroup)	专利数量(件) Patent applications (pieces)	释义 Interpretation
A61K35	6 864	含有其有不明结构的原材料或其反应产物的医用配制品 Medical preparations containing raw materials with unknown structures or reaction products thereof
C12N1	4 831	微生物本身; 及其组合物; 繁殖、维持或保藏微生物或其组合物的方法; 制备或分离含有一种微生物的组合物的方法; 及其培养基 Microorganisms themselves; and its composition; methods for propagating, maintaining or preserving microorganisms or their compositions; a method for preparing or isolating a composition containing a microorganism; and its culture medium
A23L33	4 780	改变食品的营养性质; 营养制品; 其制备或处理 Changing the nutritional properties of food; nutritional products; its preparation or treatment
A61P1	4 298	治疗消化道或消化系统疾病的药物 Medications to treat diseases of the digestive tract or digestive system
A61K31	3 644	含有机有效成分的医药配制品 Pharmaceutical preparations containing organic active ingredients
C12Q1	3 596	包含酶、核酸或微生物的测定或检验方法; 其组合物; 这种组合物的制备方法 Assays or test methods containing enzymes, nucleic acids, or microorganisms; its composition; methods of preparation of such compositions
C12R1	3 328	微生物 Microbe
A61K9	2 054	以特殊物理形状为特征的医药配制品 Pharmaceutical preparations characterized by a special physical shape
A61K36	1 990	含有来自藻类、苔藓、真菌或植物或其派生物 Contains products from algae, mosses, fungi or plants or their derivatives
A23K10	1 902	动物饲料 Animal feed

生物药的治疗方法可用于顽固性艰难梭菌感染 (*Clostridium difficile* infection, CDI)、肠易激综合征、肥胖、自身免疫性疾病等, 目前活体生物药开发尚处于起步阶段, 全球批准上市的药物仅 3 个, 包含美国 2 个和澳大利亚 1 个。

澳大利亚 BiomeBanks 研发的 BIOMICTRA 于 2022 年 11 月获得澳大利亚医疗用品管理局批准上市, 该药物是全球首个经供体筛选获得的活体生物药产品。BIOMICTRA 旨在恢复治疗复发性艰难梭菌感染中造成的肠道微生态失调, 产品先开发成冻干粉的形式用于灌肠治疗, 后期开发成口服药物以提高药物治疗的便

利性。

美国 Ferring Pharmaceuticals (辉凌制药) 研发的基于粪菌的 Rebyota 于 2022 年 11 月获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 用于降低 18 岁以上成年人艰难梭菌感染后的复发, 由健康人体的粪便加工而成的基于微生物群的活体生物药物, 通过直肠给药。

美国 Seres Therapeutics 研发的口服粪便微生物药物 Vowst 于 2023 年 4 月获得 FDA 批准上市, 用于预防 18 岁以上成人使用抗生素治疗后出现的复发性艰难梭菌感染, 不适用于艰



难梭菌感染的治疗,这是全球第一款口服粪便微生物药物,给药方案是每天口服 4 粒胶囊,连续口服 3 d。

总体来看,我国在活体生物药临床转化与应用方面开展了较多的临床研究,但仍处于临床试验阶段,尚无对标 FDA 审评标准的药物上市。相较于美国和澳大利亚临床产品转化能力,中国还有一定差距。对中国来说,微生物群系治疗方法的安全性一直备受重视,临床治疗中易产生微生态相关不良反应事件,需要对其进行进一步监管与技术手段的创新,建立严格的监控标准,以拓展其临床应用范围,保证治疗与相关产品的稳定性、方便性、有效性。

## 5 对加快发展我国微生物群系与大健康的启示

从全球微生物群系发展脉络上看,全球微生物群系战略布局以美洲的美国、加拿大及欧洲欧盟为先导,于 21 世纪初率先开展了人类微生物群系计划。尤其是,彰显出较强顶层部署能力的美国,连续开展了 HMP、NMI 等一系列国家级微生物群系研究计划,并开展以微生物群系工程路线图为代表的前瞻性预研工作。我国微生物群系研究一直紧跟国际前沿,一方面积极参与了 EMP 等国际微生物群系重大研究计划,同时也开展了一些以国内力量为主导的微生物群系研究计划,特别是 2021 年国家启动重点研发计划“生物大分子与微生物组”重点专项,促使我国在微生物群系研究技术体系和微生物群系资源库建设方面立足国际前沿<sup>[1]</sup>。

从研究深度上看,全球微生物群系研究逐步深入。2010 年前,全球微生物群系战略布局大多集中在微生物群系与人类肠道健康的主题上;2010 年后,欧盟、爱尔兰、日本、韩国等

国进一步探究在不同人种、不同疾病类型或特殊疾病类型等条件下微生物群系和人体健康间的相互作用关系,美国、欧盟、中国、巴西、英国相继开展了农业、海洋、矿物等领域的微生物群系资助计划与研究项目,深刻体现了从“微生物组”到“微生物群系”研究观念和研究手段的变化,逐步涵盖多生态系统研究以及各类细分研究。

在科技基础设施上,美国、爱尔兰、荷兰出台资助计划以建立微生物群系研究所(中心)、微生物研究数据库等有力支持;在国际合作上,美国积极推动全球规模的微生物群系研究计划,如 EMP 等,欧盟、东盟国家等依托伙伴关系建立了区域性微生物群系研究组织或研究计划。

在基础研究态势方面,美国微生物群系基础研究以加州大学、哈佛大学等高校研究力量为主要贡献者,在微生物群系研究方面处于全球领先地位,取得高通量测序技术、单细胞测序技术、宏基因组学、生态系统模型与计算分析工具、宿主-微生物相互作用研究等多个研究方向的微生物群系领域突破,并揭示了微生物群系在生物医疗、农业、环境修复等多个领域的应用潜力。

在专利技术与成果转化方面,2011–2016 年,微生物群系领域技术进入快速发展期,专利数量呈现暴发式增长,中美为全球主要微生物群系领域技术研发区域。其中,我国同时为全球微生物群系专利技术的占比最高的主要技术来源地与技术目的地,说明我国微生物群系领域专利技术的国内外市场空间广阔,并在针对肠道微生物群系的药品与治疗技术等方面具备研发优势。在成果转化方面,目前基于微生物群系的活体生物药开发尚处于起步阶段,澳大利亚、美国表现突出,我国则尚处于临床试验阶段。

对比全球微生物群系发展态势来看,我国微生物群系领域研究虽然起步较晚,但近年来我国在基础研究与专利研发上展现出了更强的增长劲头,在微生物群系领域的研究发展出多个研究方向并培育了多个代表性研究机构。值得关注的是,我国在微生物群系领域研究尚存在差距:在战略布局层面,我国缺少前瞻性的预研战略指导及标准化指导文件,如国家层面的技术路线图等;在基础研究层面,我国大量基础研究由少量杰出机构产出,研究广度与引文影响力尚且不足;在技术研发与成果转化上,我国在相关领域的转化应用和产业化进程相对缓慢,尚未见已批准上市的临床转化成果,并且在技术手段与工具上与国际领先水平存在差距,缺乏统一的质量控制机构与政策标准,需要在技术难题攻关、市场监管与推广、法律与伦理、人才建设、公众普及等多个维度上进一步发力。对此,结合以上分析结论,为我国微生物群系领域未来发展提出以下建议启示。

#### (1) 健全与健康产业发展相适应的监管体系

2016年6月,FDA发布了关于活体生物药(live biotherapeutic product, LBP)的早期临床试验指南,使得活体生物药开发有了明确的标准,加速了药物的上市步伐<sup>[71]</sup>。而我国活体生物药按生物制品进行管理,未形成独立的品类监管体系,这就导致我国活体生物药研发进程与美国存在差距,另外迫使近乎一半药企选择在美国FDA的明确监管下开展临床试验。在现行《生物制品注册分类及申报资料要求》(2020年第43号)<sup>[72]</sup>、《生物类似药临床药理学研究技术指导原则》(2022年第17号)<sup>[73]</sup>等法规基础上,考虑微生物群系与人体健康新型产业特性,以及多数为中小型企业结构,出台类似美国FDA对于活体生物药LBP早期临床试验CMC指南,

完善我国监管流程,提供针对性更强的监管环境,进一步提升创新产品审评审批速度。

#### (2) 强化微生物群系企业创新主体地位

目前,我国微生物群系与大健康产业专利储备主要集中在高校院所,企业在技术创新布局上与美国存在较大差距。对此,我国要充分发挥微生物群系与大健康领域龙头企业引领支撑作用,引导大企业向产业链上下游开放科技创新、供应链、金融服务等资源,推动与中小企业融通创新。围绕微生物群系与人体健康、微生物群系与动植物健康、微生物群系与环境生态、微生物群系共性技术等重点领域,鼓励创新企业深耕细分领域,厚植发展优势,培育成为具有全球竞争力的单项冠军。以促进关键技术突破和科技成果转化应用为目标,支持龙头企业牵头组建创新联合体,建设产业创新中心、工程研究中心、技术创新中心、制造业创新中心等创新平台。鼓励微生物群系与大健康领域创新创业,支持中小微企业发展。

#### (3) 加强微生物群系与大健康领域人才梯队建设

人才是研发活动的唯一执行者,集聚各梯队人才是开展微生物群系与大健康产业关键技术攻关和成果转化的前提条件。支持微生物群系前沿交叉学科体系建设,鼓励微生物群系与医学、物理、工程、信息、化学等学科交叉融合,培养微生物群系复合型人才。围绕重点高校建设人才培养基地,重点培养微生物群系与大健康企业经营管理人才、原始创新人才、工程化开发人才、高技能人才。支持大型微生物群系与大健康企业设立博士后工作站,鼓励企业参与高校和科研机构的研发项目,建立“厂中校”“校中厂”等校企合作基地,以解决企业人才瓶颈问题。

## REFERENCES

- [1] 邓子新, 焦念志, 岳建民. 大健康时代下的微生物群系[J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(5): 553-555.  
DENG ZX, JIAO NZ, YUE JM. Microbiome in the era of One Health[J]. *Scientia Sinica (Vitae)*, 2023, 53(5): 553-555 (in Chinese).
- [2] Food and Agriculture Organization of the United Nations. Four new reports highlight importance of the microbiome for food safety, soils and nutrition[EB/OL]. [2024-03-08]. <https://www.fao.org/global-soil-partnership/resources/highlights/detail/zh/c/1643436>.
- [3] Integrative Hmp Research Network Consortium. The integrative human microbiome project[J]. *Nature*, 2019, 569(7758): 641-648.
- [4] THOMPSON L, SANDERS J, McDONALD D, AMIR A, LADAU J, LOCEY KJ, PRILL RJ, TRIPATHI A, GIBBONS SM, ACKERMANN G, NAVAS-MOLINA JA, JANSSEN S, KOPYLOVA E, Vázquez-Baeza Y, González A, Morton GT, MIRARAB S, XU ZJ, JIANG LJ, HARTOON MF, et al. A communal catalogue reveals Earth's multiscale microbial diversity[J]. *Nature*, 2017, 551: 457-463.
- [5] LLOYD-PRICE J, ARZE C, ANANTHAKRISHNAN AN, SCHIRMER M, AVILA-PACHECO J, POON TW, ANDREWS E, AJAMI NJ, BONHAM KS, BRISLAWN CJ, CASERO D, COURTNEY H, GONZALEZ A, GRAEBER TG, HALL AB, LAKE K, LANDERS CJ, MALLICK H, PLICHTA DR, PRASAD M, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases[J]. *Nature*, 2019, 569: 655-662.
- [6] ZHOU WY, SAILANI MR, CONTREPOIS K, ZHOU YJ, AHADI S, LEOPOLD SR, ZHANG MJ, RAO V, AVINA M, MISHRA T, JOHNSON J, LEE-MCMULLEN B, CHEN SJ, METWALLY AA, TRAN TDB, NGUYEN H, ZHOU X, ALBRIGHT B, HONG BY, PETERSEN L, et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes[J]. *Nature*, 2019, 569: 663-671.
- [7] ALIVISATOS AP, BLASER MJ, BRODIE EL, CHUN M, DANGL JL, DONOHUE TJ, DORRESTEIN PC, GILBERT JA, GREEN JL, JANSSON JK, KNIGHT R, MAXON ME, MCFALL-NGAI MJ, MILLER JF, POLLARD KS, RUBY EG, TAHA SA, CONSORTIUM UMI. A unified initiative to harness Earth's microbiomes[J]. *Science*, 2015, 350(6260): 507-508.
- [8] STULBERG E, FRAVEL D, PROCTOR LM, MURRAY DM, LoTEMPIO J, CHRISEY L, GARLAND J, GOODWIN K, GRABER J, HARRIS MC, JACKSON S, MISHKIND M, PORTERFIELD DM, RECORDS A. An assessment of US microbiome research[J]. *Nature Microbiology*, 2016, 1: 15015.
- [9] JO HANDELSMAN. Announcing the national microbiome initiative. [2023-10-13]. <https://obamawhitehouse.archives.gov/blog/2016/05/13/announcing-national-microbiome-initiative>.
- [10] The Engineering Biology Research Consortium. Microbiome engineering: a research roadmap for the next generation bioeconomy. [2023-10-13]. [https://roadmap.ebrc.org/wp-content/uploads/2020/10/EBRC-Microbiome-Engineering\\_Web19Oct2020.pdf](https://roadmap.ebrc.org/wp-content/uploads/2020/10/EBRC-Microbiome-Engineering_Web19Oct2020.pdf).
- [11] Canadian Institutes of Health Research. Canadian microbiome initiative[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://cihr-irsc.gc.ca/e/51498.html>.
- [12] Canadian Institutes of Health Research. Canadian microbiome initiative 2: projects and highlights descriptions[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://cihr-irsc.gc.ca/e/53554.html>.
- [13] IMPACTT. What is impact?[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.impactt-microbiome.ca>.
- [14] Brazilian Microbiome Project. About the BMP[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.brmicrobiome.org>.
- [15] Fondation Tara Océan. Microbiome mission: Tara studies the Brazilian coasts[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://fondationtaraoccean.org/en/mission-microbiomes/mission-microbiomes-tara-studies-brazilian-coasts>.
- [16] 段云峰, 王升跃, 陈禹保, 杨瑞馥, 李后开, 朱怀球, 童贻刚, 杜文斌, 付钰, 胡松年, 王军, 辛玉华, 赵方庆, 鲍一明, 张雯, 李娟, 曾明, 牛海涛, 周欣, 李岩, 等. 微生物组测序与分析专家共识[J]. *生物工程学报*, 2020, 36(12): 2516-2524.  
DUAN YF, WANG SY, CHEN YB, YANG RF, LI HK, ZHU HQ, TONG YG, DU WB, FU Y, HU SN, WANG J, XIN YH, ZHAO FQ, BAO YM, ZHANG W, LI J, ZENG M, NIU HT, ZHOU X, LI Y, et al. Expert consensus on microbiome sequencing and analysis[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2020, 36(12): 2516-2524 (in Chinese).
- [17] Gut Microbiota for Health by ESNM. MetaHIT[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/metahit>.
- [18] QIN JJ, LI RQ, RAES J, ARUMUGAM M, BURGDORF KS, MANICHANH C, NIELSEN T, PONS N, LEVENEZ F, YAMADA T, MENDE DR, LI

- JH, XU JM, LI SC, LI DF, CAO JJ, WANG B, LIANG HQ, ZHENG HS, XIE YL, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464: 59-65.
- [19] IHM. Introduction of the international human microbiome standards (IHMS) project[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://human-microbiome.org/index.php>.
- [20] MetaGenoPolis. About MetaGenoPolis[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://mgps.eu/about/who-we-are>.
- [21] 张志强. 国际科学技术前沿报告-2018[M]. 北京: 科学出版社, 2018: 203-213.
- ZHANG ZQ. International Frontier Report on Science and Technology-2018[M]. Beijing: Science Press, 2018: 203-213 (in Chinese).
- [22] HDHL. Promoting, aligning and funding research in the areas of nutrition, health, lifestyle, and food[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.healthydietforhealthylife.eu>.
- [23] European Commission. A sustainable bioeconomy for Europe: strengthening the connection between economy, society and the environment[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52018SC0431&qid=1709696465748>.
- [24] European Commission. Marine microbiome for a healthy ocean and a sustainable blue bioeconomy [EB/OL]. [2024-03-07]. [https://cordis.europa.eu/programme/id/HORIZON\\_HORIZON-CL6-2022-CIRC-BIO-01-07](https://cordis.europa.eu/programme/id/HORIZON_HORIZON-CL6-2022-CIRC-BIO-01-07).
- [25] European Commission. GAIA-Health: microbiome suite for personalized medicine[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://cordis.europa.eu/project/id/868117>.
- [26] European Commission. ROMANCE: strategies for improving agronomic practices based on microbiomes[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://cordis.europa.eu/project/id/897795>.
- [27] European Commission. Wild grapevines endophytic microbiome: ecology, epigenetics and application in the biological control of wood pathogens, a synthetic microbiome approach[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://cordis.europa.eu/project/id/101064232>.
- [28] European Commission. Mind the gut: molecular markers of microbiome evolution[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://cordis.europa.eu/project/id/750860>.
- [29] European Commission. Harnessing the power Of nature through productive microbial consortia in biotechnology-measure, model, master[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://cordis.europa.eu/project/id/101000733>.
- [30] European Commission. MICRObiome Biobanking (RI) Enabler[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://cordis.europa.eu/project/id/101094353>.
- [31] UKRI. KTN's microbiome innovation network launches the microbiome strategic roadmap[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://iuk.ktn-uk.org/news/ktns-microbiome-innovation-network-launches-the-microbiome-strategy-roadmap>.
- [32] UKRI. New report 'The Human Intestinal Microbiome: therapies and diagnostics: the science, opportunities and challenges' published[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://iuk.ktn-uk.org/news/new-report-the-human-intestinal-microbiome-therapies-and-diagnostics-the-science-opportunities-and-challenges-published>.
- [33] CABI. The UK crop microbiome CryoBank[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.cabi.org/projects/the-uk-crop-microbiome-cryobank>.
- [34] INRAE. MétaGénoPolis, un lieu unique au service de la connaissance du microbiote[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.inrae.fr/dossiers/microbiote-intestinal-notre-nouvel-allie-sante/metagenopolis-lieu-unique-au-service-connaissance-du-microbiote>.
- [35] SEVENTURE. Our Institutional funds[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.seventure.fr/en/products/our-institutional-funds>.
- [36] JOSEPH KEENAN. Skyepharma inks deal to build largest microbiome facility in France[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/skyepharma-inks-deal-to-build-largest-microbiome-facility-france>.
- [37] WILL CHU. France forms alliance to promote microbiome-based innovation[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.nutraingredients.com/Article/2021/05/05/France-forms-alliance-to-promote-microbiome-based-innovation#>.
- [38] INRAE. Le French gut project: a contribution to accelerate microbiome science globally[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.inrae.fr/en/news/french-gut-project-contribution-accelerate-microbiome-science-globally>.
- [39] VANDEPUTTE D, KATHAGEN G, D'HOE K, VIEIRA-SILVA S, VALLES-COLOMER M, SABINO J, WANG J, TITO RY, de COMMER L, DARZI Y, VERMEIRE S, FALONY G, RAES J. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load[J]. *Nature*, 2017, 551: 507-511.
- [40] KATHLEEN D'HONDT. Issues paper on "the microbiome, diet and health: assessing gaps in science and innovation"[EB/OL]. [2024-03-07]. [https://www.ewi-vlaanderen.be/sites/default/files/microbiome\\_issues\\_p](https://www.ewi-vlaanderen.be/sites/default/files/microbiome_issues_p)

- aper\_may\_2016\_kathleen\_dhondt.pdf.
- [41] APC Microbiome Ireland. Harnessing the power of the microbiome for people and planet[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.ucc.ie/en/apc>.
- [42] CLAESSEON MJ, JEFFERY IB, CONDE S, POWER SE, O'CONNOR EM, CUSACK S, HARRIS HMB, COAKLEY M, LAKSHMINARAYANAN B, O'SULLIVAN O, FITZGERALD GF, DEANE J, O'CONNOR M, HARNEDY N, O'CONNOR K, O'MAHONY D, van SINDEREN D, WALLACE M, BRENNAN L, STANTON C, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly[J]. *Nature*, 2012, 488: 178-184.
- [43] GACESA R, KURILSHIKOV A, VICH VILA A, SINHA T, KLAASSEN MAY, BOLTE LA, ANDREU-SÁNCHEZ S, CHEN L, COLLIJ V, HU S, DEKENS JAM, LENTERS VC, BJÖRK JR, SWARTE JC, SWERTZ MA, JANSEN BH, GELDERLOOS-ARENDS J, JANKIPERSADSING S, HOFKER M, VERMEULEN RCH, et al. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population[J]. *Nature*, 2022, 604: 732-739.
- [44] HOLOMicrobiome. Harnessing the power of microbiomes[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://holomicrobiom.nl/en/home-en>.
- [45] Euregional Microbiome Center. Euregional Microbiome Center: crossing borders in microbiome research for a healthy life[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.microbiomecenter.eu>.
- [46] 内閣府. 官民研究開発投資拡大プログラム (Public/Private R&D Investment Strategic Expansion Program: PRISM (プリズム))[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www8.cao.go.jp/cstp/prism/index.html>.
- [47] YONEDA Yoshihiro. Construction of a database of gut microbiota in healthy Japanese people for the establishment of new prevention methods for lifestyle-related diseases (MHLW)[EB/OL]. [2024-03-07]. [https://www8.cao.go.jp/cstp/panhu/prism2021\\_e/p31-32.pdf](https://www8.cao.go.jp/cstp/panhu/prism2021_e/p31-32.pdf).
- [48] 内閣府. Moonshot research and development program: R&D projects[EB/OL]. [2024-03-07]. [https://www8.cao.go.jp/cstp/english/moonshot/project\\_en.html](https://www8.cao.go.jp/cstp/english/moonshot/project_en.html).
- [49] JMBC. Why is the JMBC needed?[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://jmbc.life/en/index.html>.
- [50] 文部科学省. 科学技術・イノベーション白書 [EB/OL]. [2024-03-07]. [https://www.mext.go.jp/b\\_menu/hakusho/html/hpaa202301/1421221\\_00001.html](https://www.mext.go.jp/b_menu/hakusho/html/hpaa202301/1421221_00001.html).
- [51] CHOI S, CHO SH, YI HN. Human microbiome studies in Korea[J]. *Allergy, Asthma & Respiratory Disease*, 2016, 4(5): 311.
- [52] MARIANNE CHANG. Korea's microbiome industry shows robust growth despite late start, experts say[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=20811>.
- [53] KPMG. ISSUE MONITOR: 마이크로바이옴이 몰고올혁명[EB/OL]. <https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/kr/pdf/2020/kr-issuemonitor-120.pdf>.
- [54] 문성호 기자. 차세대 치료 주목받는 마이크로바이옴...임상 현장은 '냉랭'[EB/OL]. <https://www.medicaltimes.com/Main/News/NewsView.html?ID=1155434>.
- [55] LIM CHANG-WON. S. Korea launches 10-year project to nurture microbiome industry by injecting \$968.5 mln state fund[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.ajudaily.com/view/20211229161035256>.
- [56] SINGHEALTH. ASEAN microbiome nutrition centre, (AMNC)[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.nni.com.sg/research-innovation/amnc>.
- [57] 赵立平. 从“微生物组”到“微生物群系”: microbiome 译名变化背后应是研究思路与手段的彻底变革[J]. *中国科学: 生命科学*, 2023, 53(5): 746-750.
- ZHAO LP. Microbiome: another-ome or actually a biome?[J]. *Scientia Sinica (Vitae)*, 2023, 53(5): 746-750 (in Chinese).
- [58] 中国科学院南京土壤研究所. 中国科学院战略性先导科技专项(B类)“土壤-微生物系统功能及其调控”专项启动暨2014年工作会议成功召开[EB/OL]. [2023-10-13]. <http://www.ssa.ac.cn/?p=3075>.
- [59] 国家自然科学基金委员会. 关于发布水圈微生物驱动地球元素循环的机制重大研究计划2022年度项目指南的通告[EB/OL]. [2024-04-02]. <https://www.nsf.gov.cn/publish/portal0/tab434/info84581.htm>.
- [60] 刘双江, 施文元, 赵国屏. 中国微生物组计划: 机遇与挑战[J]. *中国科学院院刊*, 2017, 32(3): 241-250.
- LIU SJ, SHI WY, ZHAO GP. China microbiome initiative: opportunity and challenges[J]. *Bulletin of Chinese Academy of Sciences*, 2017, 32(3): 241-250 (in Chinese).
- [61] UNSW Microbiome Research Centre. About MRC[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://www.mrc.unsw.edu.au/about>.
- [62] AUSTRALIAN MICROBIOME. The Australian Microbiome Initiative[EB/OL]. [2024-03-08]. <https://www.australianmicrobiome.com>.
- [63] AUSTRALIAN MICROBIOME. The Australian microbiome initiative activities[EB/OL]. [2024-03-08].

- <https://www.australianmicrobiome.com/initiative>.
- [64] IMOS. Marine microbiome initiative[EB/OL]. [2024-03-08]. <https://imos.org.au/facilities/marinemicrobiomeinitiative>.
- [65] CRISO. Microbiomes of Australian ore deposits [EB/OL]. [2024-03-08]. <https://www.csiro.au/en/research/natural-environment/land/cover-characterisation/microbiome>.
- [66] Centre for Microbiome Research. CMR awarded \$2.9M to build Australia's first comprehensive human microbiome biobank[EB/OL]. [2024-03-08]. <https://research.qut.edu.au/cm/2023/06/27/qut-awarded-3m-to-build-australias-first-comprehensive-human-microbiome-biobank>.
- [67] 王明茹, 肖恩·威尔斯, 廖琪林. 用于改善肠道微生物群的方法及组合物: CN115177610A[P]. 2022-10-14. WANG M, SHAWN W, LIAO Q. Methods and compositions for improving gut microbiota: CN115177610A[P]. 2022-10-14 (in Chinese).
- [68] Sumitomo Chemical Company Limited. Microbial flora analysis system, determination system, microbial flora analysis method, and determination method[P]: Japan, US11697605B2.2023-07-11 [2023-10-13]. <https://www.incopat.com/detail/init2?formerQuery=XNbw36jyWNhCXP7I%2BkC2Wr4kAd0KKkg&local=zh>.
- [69] PSOMAGEN INC. Method and system for microbiome-derived diagnostics and therapeutics infectious disease and other health conditions associated with antibiotic usage[P]: US, US11773455B2.2023-10-03 [2023-10-13]. <https://www.incopat.com/detail/init2?formerQuery=XNbw36jyWMsMTBuTCGSY2r4kAd0KKkg&local=zh>.
- [70] 中国科学报. 菌群移植开辟医学“新航道”[EB/OL]. [2023-10-12]. [https://www.ncsti.gov.cn/kjdt/ztbd/swyy/xwdt/202012/t20201214\\_24280.html](https://www.ncsti.gov.cn/kjdt/ztbd/swyy/xwdt/202012/t20201214_24280.html).
- China Science Daily. Microbial transplantation opens up a new medical channel[EB/OL]. [2023-10-12]. [https://www.ncsti.gov.cn/kjdt/ztbd/swyy/xwdt/202012/t20201214\\_24280.html](https://www.ncsti.gov.cn/kjdt/ztbd/swyy/xwdt/202012/t20201214_24280.html) (in Chinese).
- [71] Center for Biologics Evaluation and Research. Early clinical trials with live biotherapeutic products: chemistry, manufacturing, and control information [EB/OL]. [2023-10-13]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/early-clinical-trials-live-biotherapeutic-products-chemistry-manufacturing-and-control-information>.
- [72] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布生物制品注册分类及申报资料要求的通告(2020年第43号)[EB/OL]. [2024-05-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200630175301552.html>. National Medical Products Administration. Notice of the state food and drug administration on issuing the requirements for the registration classification and application materials of biological products (No. 43 [2020])[EB/OL]. [2024-05-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200630175301552.html> (in Chinese).
- [73] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物类似药临床药理学研究技术指导原则[EB/OL]. [2024-05-13]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfo?page?zdzyIdCODE=44c9f78cd9d8f98b440e6f5c081e9a7c>. Center for Drug Evaluation of the National Medical Products Administration. Technical guidelines for clinical pharmacology research in biosimilars[EB/OL]. [2024-05-13]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfo?page?zdzyIdCODE=44c9f78cd9d8f98b440e6f5c081e9a7c> (in Chinese).