

在创新驱动发展战略和健康中国战略深入推进的关键时期，精准医疗成为破解重大疾病防治难题、提升全民健康水平的关键力量。核酸适体作为生物医学领域的前沿技术，凭借其独特的分子属性和功能优势，在疾病诊断、靶向治疗、药物递送等领域展现出巨大潜力，正为构建更高效、更精准、更普惠的精准医疗服务体系提供关键支撑。

何为核酸适体

核酸适体是由20—80个核苷酸构成的单链DNA或RNA分子，具备四个关键特性：强稳定性，使其在复杂生理环境中能够保持结构完整；高重复性，能够保障实验结果的可靠重现；免疫原性低或无免疫原性，规避了免疫反应风险；位点特异化学修饰敏感性，为性能改造提供了灵活接口。这些独特性质可以让我们在分子层面研究疾病发生发展的本质规律，进而构建更具靶向性的诊疗体系。

核酸适体也被称为“科学家的抗体”，主要因为其在功能上与抗体类似，能够高亲和力、高特异性地结合特定靶标分子，但它与抗体的产生方式截然不同。抗体依赖生物免疫系统生成，而核酸适体因其分子量小、可体外化学合成、无需依赖动物模型，完全由科学家在体外筛选和设计，这个称呼形象地突出了它的核心特点和相对于传统抗体的主要优势。

获取核酸适体的关键在于筛选技术。1990年，Ellington和Tuerk通过指数富集配体系统进化技术（SELEX）首次筛选获得核酸适体。早期SELEX技术须在高度纯化的靶标分子体系中进行，完整筛选周期通常需要10—20轮耗时性实验，这种模式存在两个缺陷：一是无法还原体内复杂微环境中的分子互作特性，导致筛选获得的核酸适体在生理条件下易出现结合活性衰减；二是难以维持膜蛋白靶标的天然活性状态，更无法实现对未知生物标志物的盲筛，导致核酸适体临床转化率较低，尤其在肿瘤异质性检测、活体靶向递送等复杂应用场景中面临重大技术壁垒。

突破传统技术局限

我们在国际上率先建立了核酸适体细胞筛选新方法（Cell-SELEX），以

用“核酸适体”重塑精准医疗新模式

□ 谭蔚泓



谭蔚泓，中国科学院院士、发展中国家科学院院士、欧洲科学院院士，中国科学院杭州医学研究所所长、浙江省肿瘤医院院长。长期致力于生物化学、生化分析和分子医学的教育和研究，在国际上首次提出了核酸适体活细胞筛选的概念，研制了特异性识别恶性肿瘤等病变细胞的分子探针和靶向药物，建立了多种基于功能核酸的重大疾病诊断治疗新方法与新技术，为精准医学提供了新策略、新工具和新材料。

疾病相关细胞为靶细胞、以正常细胞进行负筛选，采用活细胞表面膜蛋白原位筛选策略，成功实现生物标志物未知条件下功能性核酸分子的高效筛选，显著提升了核酸适体的识别亲和力与靶向特异性，突破了传统核酸仅作为遗传信息载体的认知，使其成为化学、生命、医学等学科研究的重要分子工具。

Cell-SELEX技术通用性极高，已被国际上50余个研究组应用于各类细胞研究。基于该项技术，我们陆续发现的400多个核酸适体（相当于400多个抗体）也得到国际同行的广泛应用，其中核酸适体Sgc8和TDO5已成为经典的肿瘤细胞分子识别探针。实践证明，这一技术革新不仅极大地拓展了核酸适体在疾病诊断、靶向治疗等领域的应用转化，更推动我国在该领域长期保持国际引领地位。

核酸适体在医学领域的应用

在人体万亿细胞构成的精密宇宙中，疾病的萌芽往往藏在细微的分子变化里——或许是癌细胞表面一个异常凸起的蛋白，或许是病毒入侵时悄悄暴露的特殊结构。核酸适体就像一个“分子猎手”，能像GPS一样精准锁定目标，既为疾病早筛点亮“信号

灯”，又能化身靶向药物的“导航员”。

精准分型的早诊技术。早期精准诊断与科学分型是对抗癌症的第一道防线。我们提出核酸适体组学概念，历时三年有组织攻关，“从0到1”开发出基于核酸适体的单细胞多组学图谱新技术，通过核酸适体在单细胞水平对细胞膜表面蛋白组的精细描绘，能够揭示不同肿瘤细胞间显著的异质性。以三阴性乳腺癌为例，因其具有高度异质性，是目前最难治的乳腺癌亚型，尚无有效的分型分治方法。针对这一难题，我们联合浙江省肿瘤医院，依托上述技术成功构建了针对三阴性乳腺癌的新型分子分型方法和分型诊治策略，并于今年2月，联合中国医学科学院肿瘤医院、复旦大学附属肿瘤医院等多家顶尖医疗机构正式启动全国多中心临床试验，为该难治亚型的精准诊疗开辟了全新路径，有望为更多患者带来治疗转机。在临床影像领域，我们将核酸适体与放射性核素相结合，开发出兼具分子影像检测与靶向放射治疗双重功能的新型探针。在一项针对膀胱癌诊断技术的临床验证中，通过对患者肿瘤组织切片分析，意外发现30%原诊断为膀胱癌的病例实为炎症病变。基于这一发现，我们再次设计专项试验，证实该探针区分炎症与癌症的准确率超过70%。这一突破性进展对解决临床影像学中“炎癌难辨”的难题具有重

要意义，将有效提升疾病分级诊疗的精度与效率，降低误诊引发的非必要手术、药物治疗及医保资源消耗。

精准递送的治疗工具。核酸适体既可以直接设计成药，也可以设计成靶向药物的递送载体。我们在国际上率先提出“DNA纳米火车”概念，并首次制备核酸适体偶联药物（简称ApDC），为靶向药物研发开辟了新方向。“DNA纳米火车”是将核酸适体作为“火车头”，让其精准识别、锁定肿瘤细胞并释放装载的药物，实现从内部摧毁癌细胞，在最大程度减少对健康组织伤害的同时，显著提高治疗的精准性和安全性。例如，针对葡萄糖膜黑色素瘤严重缺乏有效靶向药物的困境，我们与温州医科大学附属眼视光医院共建平台、共解难题，合作研发出新型C-met靶向的ApDC，能够高效抑制肿瘤生长，并显著降低肝、肺、骨及脑部的肿瘤转移风险，为葡萄糖膜黑色素瘤治疗提供了一种新策略。去年，该药获美国FDA孤儿药认定，成为全球首个获此认证的ApDC，更为罕见眼部肿瘤诊疗开拓了国际领先的治疗路径。

人工智能赋能核酸适体技术创新。人工智能正以突破性技术优势深度融入制造、生物、能源等重点领域。在核酸适体研究方向，人工智能通过快速筛选优化序列、精准预测三维结构、高效处理海量生物数据等核

心能力，显著提升研发效率与精准度，为新型诊疗工具的开发与应用带来更多可能性。以中国科学院杭州医学研究所为例，在建设之初就非常重视人工智能与生物医学的融合，率先聚焦数智生物医学方向培育差异化优势，布局建设了医学人工智能中心，集成数据处理、算法研发、临床验证等功能，已取得多项阶段性成果。例如，基于国产算力平台，成功构建蛋白与核酸大语言模型，在药物虚拟筛选核心算法上取得关键突破。自主研发的AlmRNA药物设计算法LinearDesign达到全球领先水平，其设计的疫苗已进入临床试验阶段，在有效性与安全性方面展现出优异的临床价值。未来，我们将持续推动核酸适体与人工智能技术的深度融合，通过跨学科协同创新，进一步释放其在生物医学领域的应用价值。

面临的问题及解决途径

核酸适体研究历经30余年发展，但其临床应用潜力远未被挖掘，这也是医学科技创新长期以来面临的现实困境。其一，基础研究与临床实践的双向贯通机制缺位，基础研究团队缺乏临床问题导向意识，临床一线力量难以深度嵌入科研攻关，导致科研攻

关与临床需求存在“供需错配”，大量科研投入未能精准对接医患痛点；其二，前沿科技成果转化的全链条机制梗阻，受限于技术转移体系不完善、产学研用协同链条断裂等瓶颈，创新成果常因“最后一公里”转化障碍，难以快速转化为临床救治的“真功夫”。从全国范围看，核酸分子医学领域的全链条创新体系尚未完全建立。

为了破解医学科技创新这一结构性矛盾，需要探索实行“临床问题导向—基础科学驱动—应用转化验证”的闭环机制。以临床问题为“指挥棒”，聚焦肿瘤防治、罕见病诊疗等医学急需，组建跨单位、跨领域研究团队，开展有组织攻关。依托相关科研院所融合机制及中国医药港的地缘优势，打通从实验室到临床的交互验证通道，既能实现基础研究与临床实践的深度互促，又能在重大项目攻关中自主培育复合型医学人才梯队。构建全国重点实验室等国家级创新平台，凝聚政产学研医多方力量集中攻关，推动重大科技瓶颈破解、关键共性技术突破与成果转化通道畅通。

总之，医学科研成果唯有通过医生的实践，才能真正转化为惠及患者的福祉。核酸适体作为生物医学领域的重要研究方向，其成果转化对提升医疗水平、改善患者健康状况意义重大。近年来，我国在核酸适体的基础研究、应用研发及临床转化方面都处于国际领先地位，是我国生物医学从“跟跑”“并跑”迈向部分“领跑”的生动缩影。放眼未来，核酸分子医学的发展将深度融入医疗健康体系革新。一方面，随着基础研究的持续深入，核酸适体在疾病早期预警、药物递送载体优化等方面有望实现新突破；另一方面，产学研医协同创新机制的不断完善，将加速科研成果从实验室到临床应用的转化。这不仅将推动我国生物医学产业竞争力的提升，更将通过精准医疗、个性化治疗等模式创新，切实提升民众健康水平，为健康中国战略实施与科技自立自强目标达成注入强劲动力。



焦虑，如何应对

□ 段艳平

焦虑症状和焦虑障碍

焦虑障碍是世界上最常见的精神障碍，据世界卫生组织统计，全球焦虑障碍的终生患病率为13.6%—28.8%。我国精神障碍流行病学调查结果显示，患有任何一种焦虑障碍的终生患病率为7.6%，12个月患病率为4.98%。2024年的一项针对上海城市人群调查的结果表明，焦虑障碍的患病率为9.84%。

焦虑症状和焦虑障碍紧密相关，却又有着明显区别。前者是短暂的情绪反应，后者则属于精神疾病范畴。焦虑症状主要分为精神性焦虑和躯体性焦虑。精神性焦虑是指担心、紧张、恐惧、烦躁等情绪感受；躯体性焦虑是指心慌、出汗、手抖、腹痛、腹泻、头痛、恶心等，多与植物神经功能紊乱相关。焦虑症状可以与特定的因素相关，例如社交焦虑常与社交场合有关，幽闭恐惧多出现在封闭场所，恐高则多发生于身处高处时。此外，焦虑也可能表现为对日常生活中的各种情况过度担忧或恐惧。

焦虑障碍主要包括广泛性焦虑障碍、惊恐障碍和恐惧性焦虑障碍。广泛性焦虑障碍是指慢性焦虑，对周围的各种事情易出现担心、恐惧、惶惶不安，注意力不集中、失眠。该障碍容易迁延至老年人群，对患者的工作、生活和人际关系造成长期的重大影响。惊恐障碍是指急性焦虑发作，突然无因诱发心慌、手抖、头昏、胸闷、乏力等，伴有濒死感，持续30分钟左右症状可缓解，症状缓解后多感到乏力。惊恐发作间期常存在预期焦虑，即对再次发作焦虑症状感到恐惧，从而回避社交，不敢独自在家、出门、出行，严重影响工作和生活。恐惧性焦虑障碍包含场所恐惧（又称为幽闭恐惧症）、社交恐惧和特定恐惧症（比如恐高、害怕老鼠等），这一类焦虑症状与特定的环境、场景或事物相关，除焦虑情绪和躯体反应外，回避行为对生活影响较大。

焦虑障碍还包括分离焦虑和选择性缄默症，常见于儿童期。分离焦虑

主要表现为过度恐惧或担心与有深厚情感联系的人分离。选择性缄默症表现为在某些社交场合持续不能说话，尽管在其他场合能够自如地说话。

一个人可能同时患有多种焦虑障碍。症状通常起病于儿童期或青春早期，平均起病年龄为11岁，并持续至成年期，甚至持续至50岁以上。女性比男性更容易罹患焦虑障碍。焦虑症状和焦虑障碍的最大区别在于是否影响到日常生活，如果焦虑症状影响到睡眠、注意力从而不能完成学习或工作，需要考虑医学干预。全球疾病负担研究显示，焦虑障碍是全球范围内导致残疾的第六大原因。焦虑障碍共病风险高，常与抑郁症、物质使用障碍、心血管疾病等并发，还可能加重高血压、糖尿病、高脂血症治疗的难度。

发病机制

焦虑障碍的发病机制较为复杂，是社会、心理和生物因素共同作用的结果。任何人都可能罹患焦虑障碍，尤其是有过童年期虐待、情感忽视、重大生活事件等不良经历的人群患病风险更高。

生物机制奠定生理基础。通过神经与内分泌系统的协同紊乱，为焦虑障碍提供生理基础。在神经层面，神经递质失衡是主要因素，5-羟色胺、去甲肾上腺素等系统功能紊乱，尤其γ-氨基丁酸抑制作用减弱，导致脑内兴奋信号失控；多巴胺系统失调则强化对威胁的敏感性。同时，脑区功能出现异常，杏仁核过度激活放大恐惧反应，而前额叶皮层对其调控失效，致使情绪调节失灵。

在内分泌层面，急性或慢性应激会引发神经内分泌功能紊乱，激活下丘脑—垂体—肾上腺轴（HPA轴），导致皮质醇分泌异常。这种紊乱不仅表现为植物神经功能失调，出现心率增加、血压升高、呼吸加快等症状，还会在频繁或长期慢性应激下，进一步引发免疫系统、内分泌系统和心血管系统功能紊乱，如血糖不稳、血压波

动或代谢综合征。神经与内分泌系统的双重异常相互作用，加剧神经元损伤，持续恶化焦虑状态。此外，遗传因素贡献约30%—40%的易感性，特定基因多态性与焦虑特质相关；而不良生活事件、长期压力等环境因素，通过表观遗传机制调控基因表达，进一步影响神经内分泌功能。

在心理层面，认知偏差（过度警觉、灾难化思维、负性自我归因）形成“焦虑—认知扭曲—焦虑加剧”循环，性格特质与早期不良经历塑造的回避等心理防御机制，进一步固化病态模式。

社会环境通过多重压力源诱发焦虑。童年虐待、情感忽视等早期创伤，叠加成年期慢性压力或重大应激事件，突破心理防御阈值。而人口密集、社会孤立、睡眠剥夺等因素，既直接影响身体功能，也易引发躯体性焦虑。此外，社会支持缺失使个体丧失压力缓冲机制，与生物、心理因素形成复杂交互网络，共同驱动焦虑障碍的发展。

应对方式

应对焦虑障碍，需要国家、社会、个人和医学治疗等综合发力，多维度构建支持和疗愈体系。

国家与社会协同发力。国家层面，应完善医疗保障体系，将焦虑障碍诊疗纳入医保重点范畴，设立专项基金支持基层心理健康服务建设，同时制定法规规范行业发展；在人才与科研方面，扩大高校相关专业招生，加强在职人员培训，加大对发病机制及治疗方法的科研投入；还需通过媒体与教育系统普及心理健康知识，消除社会偏见。社会层面，社区、企业、学校等多方应共建心理咨询室、援助热线等服务网络，开展个性化心理支持项目；单位、企业推行人性化轮岗，社区优化公共设施、增进邻里互助，为居民减压；媒体则需发挥正向引导作用，通过案例科普和抵制焦虑渲染，营造理性平和的舆论环境，助力公众维护心理健康。

加强自我调节。建立和践行价值观体系，能帮助个体将内在信念与情绪行为相联结。如通过思考“想成为什么样的人”，确立积极健康的价值观，并反思日常行为是否践行；辩证行为治疗中，通过辩证思维训练、痛苦耐受技能提升等方式，管理情绪与人际关系。时间管理方面，将每日计划事项列出并标注所需时长，合理分配睡眠与饮食时间，避免安排过载。区分生活功能区同样关键，划分“工作/学习区”与“生活/娱乐区”，避免陷入“24小时待命”状态，以免过度耗费精力和时间，减少非工作时间的任务干扰，管理者也应避免紧急情况打扰员工。运动和锻炼能调节神经内分泌功能、上调脑源性神经营养因子以刺激神经及血管生成、调节焦虑或压力相关脑区功能、降低个体对焦虑的敏感性等多种机制缓解焦虑症状。户外活动与充足光照，可通过自然环境接触与特定光疗，改善抑郁及焦虑症状。睡眠对焦虑患者尤为重要，保证充足且规律的睡眠时间，同时改善睡眠环境，避免在床上进行非睡眠活动，可有效减轻焦虑。此外，音乐放松、肌肉放松、正念冥想等放松练习，以及太极、瑜伽、八段锦等传统文化活动，都有助于身心舒缓，缓解焦虑情绪。

焦虑障碍的治疗

焦虑障碍患者常因躯体症状首诊于心内科、消化内科等科室，尤其在青少年和老年群体中更为常见，情绪问题易被患者及家属忽视，且部分躯体疾病科室医生囿于知识局限，可能导致误诊误判。尽管焦虑障碍存在有效治疗手段，但目前仅约1/4的患者接受规范治疗。

治疗方法主要涵盖药物、心理与物理三大类。药物治疗方面，苯二氮卓类药物（如劳拉西泮、奥沙西泮、艾司唑仑）能快速缓解焦虑症状，但不适合长期使用。抗抑郁药（如艾司西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀等）是系统治疗焦虑障碍的基础，初期可能

因药物适应出现副作用并加重焦虑，2周左右副作用减轻，6—8周症状逐步缓解。抗焦虑药（如丁螺环酮、坦度螺酮）通常作为增效剂与抗抑郁药联用。对于中重度焦虑障碍，常采用苯二氮卓类药物联合抗抑郁药治疗，且所有药物治疗均需遵医嘱指导下进行。焦虑症状改善过程中常表现为螺旋式特征、波动性恢复。

心理治疗包含多种流派。精神动力学治疗关注潜意识与早期经历，通过无意识的口误笔误、梦的解析、自由联想等探索内心冲突。认知行为治疗以“认知重构”为核心，调整对事件的认知模式，改善情绪。辩证行为治疗侧重情绪管理技能训练。人本主义治疗聚焦自我实现。家庭治疗则关注家庭成员间的相互影响。其他的还有人际关系治疗、正念治疗等。近年来，短程（5—15次）整合心理治疗逐步应用，探索将不同心理治疗理论和技术进行整合，目前正探索个体化方案。超短程（1—3次）整合心理治疗，可以用于综合医院联络会诊精神医学。鉴于个体心理治疗存在时间、费用等局限，团体心理治疗备受关注，其针对中国人群的个体化整合模式仍在探索验证中。

物理治疗主要包括生物反馈治疗、经颅磁刺激治疗和经颅电刺激治疗。生物反馈治疗通过仪器将生理信号可视化，帮助患者主动调节身心状态。经颅磁刺激治疗利用脉冲磁场作用于大脑皮层（如背外侧额叶皮质），调节大脑神经功能，改善异常的脑网络活动，无创且副作用少。经颅电刺激治疗分为直流电和交流电刺激，其中直流电刺激通过调节神经元电位改善脑区活动，每次治疗20—30分钟，疗程约10次，而交流电刺激对神经环路功能的优化尚在研究中。

（作者系北京协和医院心理医学科副主任医师）

