

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2025-094

合成生物学策略下的人工血液研究进展

黄如平¹, 孙文钊¹, 金娟¹, 吕雪丽², 盛静逸³, 黄斌¹, 顾宁^{1, 3, 4}

(¹ 南京医科大学生物医学工程与信息学院, 江苏省生物医学电磁精准诊疗重点实验室, 江苏 南京 210029; ² 南京大学医学院附属鼓楼医院临床医学研究院, 江苏省血管信息与健康工程医学重点实验室, 江苏 南京 210008; ³ 东南大学生物科学与医学工程学院, 江苏省生物材料与器件重点实验室, 江苏 南京 210096; ⁴ 南京大学医学院工程医学研究组, 南京生物与医学电子显微技术研究中心, 江苏 南京 210093)

摘要: 人工血液是一类具有载氧能力、可替代血液部分功能的液体制剂, 其研发旨在缓解对献血供给的依赖, 以应对血液供应不足及输血风险隐患。近年来, 随着合成生物技术的突破, 人工血液主要成分如红细胞、血小板和血浆等在功能重构与系统集成方面取得了显著进展。本文基于合成生物学视角, 系统阐述人工血液主要成分的构建策略与研究进展。在人工红细胞方面, 通过血红蛋白结构优化、血红素合成通路重构及仿生膜封装, 显著提升携氧效率和体内稳定性; 在人工血小板方面, 通过干细胞编程与基因编程, 血小板生成效率显著提高; 在人工血浆方面, 通过核心功能蛋白表达优化与多功能融合蛋白设计, 为实现稳定的血容量维持以及免疫支持提供可能性。最后, 本文探讨了当前人工血液研究面临的挑战与未来发展方向。目前, 人工血液的研究仍主要聚焦于单一功能模块的构建, 且在生物相容性、长期稳定性、规模化制备及质量标准体系建设等方面存在诸多瓶颈。未来, 可借助合成生物学的模块化设计理念与人工智能辅助, 整合红细胞、血小板及血浆等关键功能模块, 推动人工血液研究的临床转化, 从而为开发更安全、高效的新一代血液替代品提供重要支撑。

关键词: 人工血液; 合成生物学; 人工红细胞; 人工血小板; 血浆替代品

中图分类号: R977.8; Q81 **文献标志码:** A

Synthetic biology-driven advances in artificial blood research

HUANG Ruping¹, SUN Wenzhao¹, JIN Juan¹, LV Xueli², SHENG Jingyi³, HUANG Bin¹, GU Ning^{1, 3, 4}

(¹Jiangsu Key Laboratory for Biomedical Electromagnetic Precision Theranostics, School of Biomedical Engineering and Informatics, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China; ²Jiangsu Key Laboratory for Cardiovascular Information and Health Engineering Medicine, Institute of Clinical Medicine, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China; ³Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, Jiangsu, China; ⁴Engineering Medicine Research Group, and Nanjing Research Center for Biomedical Electron Microscopy (NRC-BEM), Medical School of Nanjing University, Nanjing 210093, Jiangsu, China)

Abstract: Artificial blood refers to oxygen-carrying liquid formulations that can partially substitute the functions of

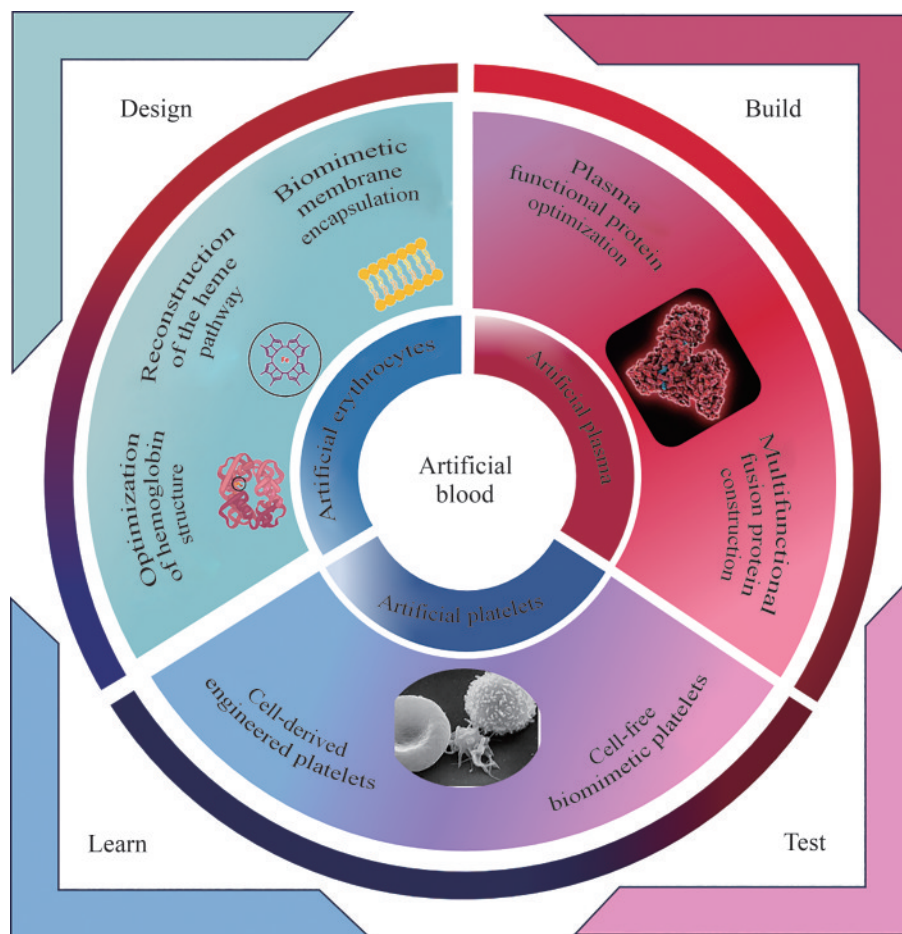
收稿日期: 2025-10-11 修回日期: 2025-11-12

基金项目: 国家重点研发计划 (2023YFF0713600); 国家自然科学基金 (62375138); 江苏省重大科技基础设施预研项目

引用本文: 黄如平, 孙文钊, 金娟, 吕雪丽, 盛静逸, 黄斌, 顾宁. 合成生物学策略下的人工血液研究进展[J]. 合成生物学, 2026, 7(1): 217-232

Citation: HUANG Ruping, SUN Wenzhao, JIN Juan, LV Xueli, SHENG Jingyi, HUANG Bin, GU Ning. Synthetic biology-driven advances in artificial blood research[J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7(1): 217-232

blood. Its development seeks to lessen reliance on donor supplies, alleviate shortages, and reduce transfusion-related risks. In recent years, advances in synthetic biology have driven notable progress in both the functional reconstruction and the system-level integration of the principal components of artificial blood—red blood cells, platelets, and plasma. Taking a synthetic-biology perspective, this review summarizes construction strategies and recent advances in these aspects. For artificial red blood cells, three complementary strategies have been proven to be highly effective: the rational optimization of hemoglobin structure, the reconstruction of heme-biosynthetic pathways to balance cofactor supply with globin expression, and biomimetic membrane encapsulation. Together, these strategies enhance oxygen-delivery efficiency and improve *in vivo* stability. In the platelet module, stem-cell programming and gene programming have markedly increased production efficiency, offering a path toward more controllable and scalable sources that are independent of donor availability. For artificial plasma, optimizing the expression of core functional proteins and designing multifunctional fusion proteins provide new possibilities for maintaining circulating volume and supporting immune function. The review also discusses key challenges that currently limit the translation. Present research remains largely focused on single functional modules, and substantial bottlenecks persist in biocompatibility, long-term stability, large-scale manufacturing, and the establishment of robust quality-standard systems. Addressing these gaps require standardized evaluation criteria spanning safety, potency, and stability, alongside reproducible processes suitable for clinical-grade production. In the future, the field can leverage modular design principles in combination with artificial-intelligence assistance to integrate red-cell, platelet, and plasma functions into coherent, programmable architectures. Such integrative strategies are expected to accelerate the pathway from laboratory concepts to clinical applications and to support the development of safer and more effective next-generation blood substitutes. By integrating synthetic-biology toolkits with rigorous quality control and scalable production, artificial blood research is poised for clinical



translation. This progress promises practical solutions for oxygen transport, volume maintenance, and immune support in settings with limited blood supplies or high transfusion risks.

Keywords: artificial blood; synthetic biology; artificial red blood cells; artificial platelets; plasma substitutes

血液作为维持生命活动的基本介质，具有氧气和营养物质运输、免疫防御、内环境稳态调节等多种关键生理功能^[1]。随着医学水平的提升和人口老龄化趋势的加剧，临床对血液的需求持续攀升，血液供应短缺问题日益凸显。在战乱地区、流行病爆发期以及针对稀有血型的特殊需求中，临床用血短缺率大大升高^[2-3]。与此同时，传统输血方式不仅存在血源性疾病传播、过敏反应及交叉配型失误等医学风险，还涉及高昂的经济成本^[4]。因此，研发血液替代品成为有待解决的重要临床问题。

人工血液，又称人造血，是一类具有载氧能力、可替代血液部分功能的液体制剂。该领域的研究始于17世纪的早期输血尝试，并在20世纪中期因输血需求得以蓬勃发展，推动了血红蛋白基氧载体(HBOC)的发展。进入21世纪，随着分子生物学、材料科学及合成生物学的兴起，人工血液的构建随即进入功能重构与精准设计的新阶段。合成生物学以设计、构建、测试、学习(DBTL)循环为核心，借助标准化与可编程设计的策略，可实现复杂生命系统的精准调控与功能再造^[5]。在人工血液的研发中，可基于基因线路优化策略以精确改良血红蛋白性能，或借助微生物工厂平台以实现关键组分的高效合成。同时，仿生膜包裹和多功能单元的整合设计可有效解决氧输送问题^[6]。

本文从合成生物学的角度出发，对人工红细胞、人工血小板及血浆替代物的构建路径与研究进展进行梳理，重点介绍其功能模块设计、关键技术路径及代表性成果，并进一步探讨在血液资源紧缺环境下的潜在应用前景。

1 人工血液概述

1.1 人工血液的功能模块

天然红细胞含有高浓度血红蛋白(Hb)，具备

高效的气体交换能力^[7]。人工红细胞研究关键在于模拟天然红细胞的氧气运输功能，同时兼顾稳定性与免疫隐匿性。游离Hb易与一氧化氮(NO)结合，导致血管收缩、血流量减少等副作用^[8]。因此，需通过交联、膜包封等手段降低毒副作用，并借助合成生物学优化表达系统、结合基因工程修饰，以延长循环寿命、提升生物相容性。

天然血小板是由巨核细胞裂解产生的无核细胞碎片，在血栓形成和损伤应答中发挥关键功能，其数量或功能异常等引发出血并发症^[9]。传统血小板制品依赖供者捐献，且存在保质期短、污染风险高等不足^[10]。因此，血小板研究逐渐转向人工替代体系。人工血小板旨在模拟天然血小板黏附、聚集和促凝功能，即通过干细胞诱导生成的细胞来源系统，以及基于功能肽或聚合物纳米颗粒的非细胞来源系统构建。

天然血浆约占全血体积的一半以上，含有白蛋白、免疫球蛋白及凝血因子等，临床上广泛用于失血、烧伤与休克患者的治疗。但天然血浆仍依赖献血获取，存在供应不足、感染风险等问题。人工血浆则用于替代天然血浆以维持循环容量，并发挥免疫调节作用。早期血浆代用品如右旋糖酐、羟乙基淀粉、明胶溶液^[11]等，主要通过维持血管内渗透压，增加循环血容量来改善微循环，从而发挥替代作用^[12-13]。然而，这些血浆代用品功能单一，缺乏天然血浆的多功能功能。因此通过合成生物学模块化表达白蛋白与凝血因子等功能蛋白，能够为人工血浆的构建提供新的解决路径，有望解决功能单一问题。

随着Hb交联修饰、脂质体封装及仿生功能肽修饰等技术的应用，人工血液产品的功能不断完善，从氧输送、扩容支持到止血促凝均取得重要进展。就此总结了相关人工血液代用品、主要成分及其临床研究阶段(表1)。

表1 人工血液的研究进展^[14-22]Table 1 Clinical progress of artificial blood products^[14-22]

名称	构成	功能	研究进展
HemAssist ^[14]	2,3-二阿司匹林交联血红蛋白	急救输血扩容兼携氧	1999年未通过Ⅲ期试验
PolyHeme ^[15]	吡哆醛磷酸盐交联戊二醛血红蛋白	紧急氧供应	2009在美国完成Ⅲ期试验,但没有获得FDA批准
Hemolink ^[16]	O-棉子糖交联血红蛋白	即时携氧与扩容支持	已通过Ⅲ期临床;已停止研究
Hemospan ^[17]	马来酰亚胺修饰的聚乙二醇化人血红蛋白	维持组织氧合 减少血管收缩	已通过Ⅲ期临床;2015年停止开发
Hemoximer ^[18]	共轭的磷酸化血红蛋白/交联的人血红蛋白	高效携氧与NO清除 适应低温和极端环境	Ⅲ期临床于2011年终止
Hemopure ^[19]	戊二醛聚合牛血红蛋白	手术贫血治疗 无需血型匹配	Ⅲ期临床试验完成并批准在南非和俄罗斯用于人体试验
OxyVita ^[20]	聚合牛血红蛋白	减少血管渗漏	临床试验进行中;研究进行中
Sanguinate ^[21]	聚乙二醇化羧基血红蛋白	用于镰状细胞病和缺血性疾病	未通过Ⅲ期临床,研究进行中
SynthoPlate TM [22]	脂质体共价修饰三类功能肽:RGD肽(聚集)、vWF肽(黏附)、胶原肽(定位)	可快速止血	在多动物模型中验证止血效果良好,正推进临床前安全性评估

1.2 人工血液研究历程

人类对血液替代品的探索最早可以追溯到17世纪(图1)。1650年,英国科学家Christopher Wren尝试用尿液、羊血、牛奶、啤酒、生理盐水等体液或液体替代血液进行输注,但效果甚微^[23]。1883年,乳酸林格氏液(铁盐和非生物物质)的出现,标志着人造血液研究的早期突破。随着Landsteiner对各种血型的研究,使输血成为安全可靠的医疗手段,人类对红细胞输氧功能的认知也逐步深化,从而正式开始研究血液的替代品^[24]。1934年,首例血红蛋白基氧载体问世^[25],1949年,Amberson等^[26]首次在产后出血患者中使用游离Hb进行输注。1980年,以Hb为原料制备的HBOC成为热点。HBOC能够运输氧气,并且不需要进行兼容性测试^[27]。然而,HBOC具有存活期短且易被清除的缺点,并伴随着肾毒性、高血压等副作用,因此绝大部分相关产品未能上市;尽管研究者通过聚合、包裹等策略改善其稳定性,但NO清除等副作用仍未完全解决。与此同时,另一类以全氟化碳(PFC)为代表的氧载体因具备优异的物理溶氧能力与化学惰性而受到关注^[28]。其中,全氟碳化合物Fluosol-DA于1989年获得美国FDA批准,可作为临时氧载体用于经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)中辅助运载氧气,并被证实能发挥心肌保护作用^[29]。但由于剂量限制、PFC代谢缓慢等问题,相关研究后续推进缓慢;随后,

研究者将目光转向合成生物学领域,并迎来相关突破:2001年,Hemopure在南非获得批准上市^[30];到2020年MOF-Hb系统^[31]成功开发,通过金属有机框架封装Hb,有效提升了Hb的稳定性;再到2023年美国国防高级研究计划局的DARPA项目,启动旨在推动可输注氧载体的应用;以及2024年一种红细胞代用品ErythroMer在动物实验中成功验证其安全性和携氧性能。这些成果均展现合成生物学策略在解决血液短缺问题上的巨大潜力。

2 合成生物学概述

合成生物学作为一门汇集生物学、基因组学、工程学和信息学等多种学科的交叉学科,具有创新性、工程化、多学科交叉的特点^[32]。合成生物学旨在通过模块化、标准化和可编程设计,实现复杂生命功能的模块化重建,为人工红细胞、血小板及血浆替代品的系统设计提供了理论与技术基础^[33]。

2.1 合成生物学分类

合成生物学传统上分为两类:

①自上而下的合成生物学:包括利用代谢和基因工程技术赋予活细胞新的功能。这通常涉及

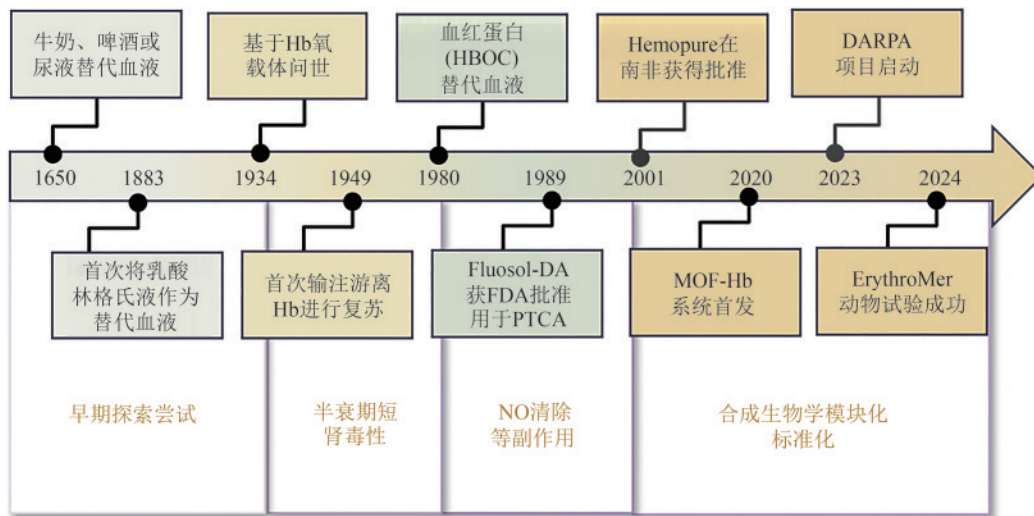


图1 人工血液的发展历程

Fig.1 Development history of artificial blood substitutes

对现有生物系统的分析和理解，然后利用基因编辑等技术对其进行修改和优化^[34]。

②自下而上的合成生物学：从非生命分子出发，利用无细胞转录翻译体系、脂质体与水凝胶等仿生结构，构建人工细胞或功能模块，通过组装人工膜、酶系统或代谢通路，在体外创造新的生物系统^[35-36]。

2.2 核心方法论与工具

合成生物学的核心方法可归纳为四大类：基因编辑与调控系统、底盘细胞与代谢工程、无细胞与人工系统构建、AI与自动化DBTL循环（表2）。

（1）基因编辑与调控系统

该类工具以可编程核酸识别为核心，其中应用最广泛的系统之一是CRISPR/Cas9系统，已经成为

一种成熟高效的基因组编辑技术^[42]。CRISPR/Cas9系统通过工程化的单链向导RNA引导Cas9核酸酶切割基因组，造成DNA双链断裂^[43]。

（2）底盘细胞与代谢工程

底盘细胞是合成生物学中的关键“硬件”基础，是代谢反应发生的宿主，它能够承载人工设计的功能化元件、线路与代谢途径等系统，从而实现理性设计目标，是构建高效生物合成平台的核心^[44]。常见的模式微生物有酿酒酵母^[45]、大肠杆菌^[46]、枯草芽孢杆菌^[47]、谷氨酸棒杆菌^[48]等。代谢工程则是利用基因工程技术来改造生物代谢途径，从而实现高效的生产过程，已逐渐发展成为一门更加系统化和高通量化的学科，有时也被称为系统代谢工程^[49]。底盘细胞是代谢工程的物质基础与操作平台，而代谢工程则是针对底盘细胞进行设计与优化的核心手段。

表2 合成生物学的主要工具^[37-41]Table 2 Main tools of synthetic biology^[37-41]

工具类型	核心原理	优势	局限性	参考文献
基因编辑与调控系统	利用 Cas 核酸酶对目标 DNA 精确切割与修复，实现基因定点插入或敲除	高精度、可编程、可实现多基因并行调控	潜在脱靶风险、伦理限制	[37]
底盘细胞与代谢工程	通过基因组与代谢优化，重构宿主的生产能力与安全性	支持多模块组合与迭代优化，实现高效生物合成	代谢负担大，调控复杂	[38]
无细胞与人工系统构建	通过细胞提取或纯化组分体系在体外重建转录翻译与代谢反应，实现蛋白合成与人工细胞构建	高可控性、模块化、支持多回路测试与人工细胞构建	能量维持时间短，体系成本高，缺乏自我复制与长期稳态	[39-40]
AI与自动化DBTL循环	将机器学习嵌入DBTL循环，实现实验预测与迭代优化	加速设计迭代、提升预测精度、多变量优化，减少成本	需大规模数据支撑	[41]

(3) 无细胞与人工系统构建

无细胞合成生物学是无细胞体系与多学科交叉融合形成的新兴生物技术,能够在体外环境重构核心生命过程,如转录、翻译和代谢网络。自Noireaux和Libchaber于2004年首次证明无细胞生物合成系统可在类细胞膜结构如脂质体中持续运行以来^[36],该领域已逐步成为连接生物设计与功能验证的快速桥梁,加速了合成生物学应用的迭代^[50]。

(4) AI与自动化DBTL循环

AI与计算生物学的深度融合,为深入探索启动子功能并对其进行理性设计提供了强大工具。利用AI算法设计优化的启动子序列,已成为精准调控基因表达、增强目标产物合成效率并降低细胞代谢负荷的关键途径。王晟等^[51]提出AI+DBTL循环的新模式,在DNA与RNA层面,AI模型可预测启动子、核糖体结合位点(RBS)及调控RNA的活性;在蛋白层面,可辅助结构建模与功能域融合;在代谢与调控网络层面,则通过强化学习与系统建模,优化通路平衡与表达动态。结合高通量筛选与CRISPR系统,AI算法可进一步用于靶点效率预测、脱靶风险评估及引导RNA(gRNA)序列优化,实现高通量、多位点的并行编辑。例如,Chuai等^[52]开发了基于深度学习的CRISPR/Cas9 gRNA设计与预测平台DeepCRISPR。该平台对gRNA活性与特异性进行统一预测与优化,标志着深度学习在基因编辑设计领域的首次系统化应用。

3 合成生物学在人工血液构建中的应用

3.1 人工红细胞的合成生物学构建

3.1.1 血红蛋白结构优化与表达系统构建

Hb是人工氧载体的核心功能蛋白,因此,研究者主要围绕其结构优化和表达系统的构建展开研究。在结构优化方面,研究者基于天然Hb分子的结构信息,针对其抗氧化性弱、NO清除能力强等特点,通过点突变、链段插入或融合设计等方式对Hb进行功能性改造。例如,Cooper等^[53]发现,通过在胎儿血红蛋白的 γ 亚基表面插入酪氨酸残基,能够建立新的蛋白内电子传递路径,增强

Hb的抗氧化能力;同时,在 α 和 γ 链的远端血红素口袋中引入苯丙氨酸,能显著降低Hb清除NO的速率,减少血管收缩等不良反应。这些改造能够有效提高HBOC的安全性和稳定性。Liu等^[54]近期提出一种系统性的合成生物学策略,通过多轮高通量筛选与理性设计,能够提升Hb的结构稳定性、血红素结合能力以及氧运输效率,从而获得理想的人血红蛋白变体(rHb)(图2)。该团队构建了两个高通量筛选工具:其一为基于CysGA荧光传感器的rHb-CysGA(G4S)₃系统。该系统可用于筛选四聚体稳定性更强的Hb突变体;其二为rHb-HS1M7A双质粒系统。该系统通过荧光比值(eGFP/mKATE2)监测筛选出heme结合能力更强的变体。经过多轮突变优化,研究者最终获得含13个位点突变的rHb_{13m}突变体,并使其在heme合成增强的大肠杆菌HEMER11菌株中成功实现高效异源表达。该突变体同时展现出良好的热稳定性、极低的自氧化率,且释氧能力接近天然红细胞,展现出成为新一代人工氧载体的应用潜力。

在表达优化方面,针对大肠杆菌中甲硫氨酸酰胺酶(MAP)对缬氨酸等大体积氨基酸剪切效率低、导致N端延伸的问题,研究者通过删除 α 链和 γ 链的起始氨基酸,优化MAP识别位点,在显著提升Hb表达效率的同时,还有效保障Hb的正确折叠与稳定表达,为后续规模化生产与功能改造奠定基础^[53-55]。此外,Xue等^[55]针对Hb的异源合成瓶颈,以酿酒酵母为底盘细胞,通过系统代谢工程策略构建出Hb高效生产平台。研究团队利用密码子优化、启动子工程等表达调控手段,成功强化目的蛋白的转录翻译效率。同时通过碳代谢流调控与抗降解机制的引入,并辅以发酵条件优化,实现宿主生长与产物合成的代谢平衡。最终改造菌株的血红蛋白产量较原始菌株提升3.2倍,且产物保持天然氧结合活性与结构稳定性,为酿酒酵母系统高效合成功能性Hb提供了新的工程化方案。

3.1.2 血红素合成通路重构

血红素是Hb实现其生理功能的核心辅因子^[55]。其合成过程是调控Hb正确装配与氧载运效率的关键环节。研究者通过对基因序列的理性裁剪与设计,虽可实现Hb的高产量表达,但仍然存

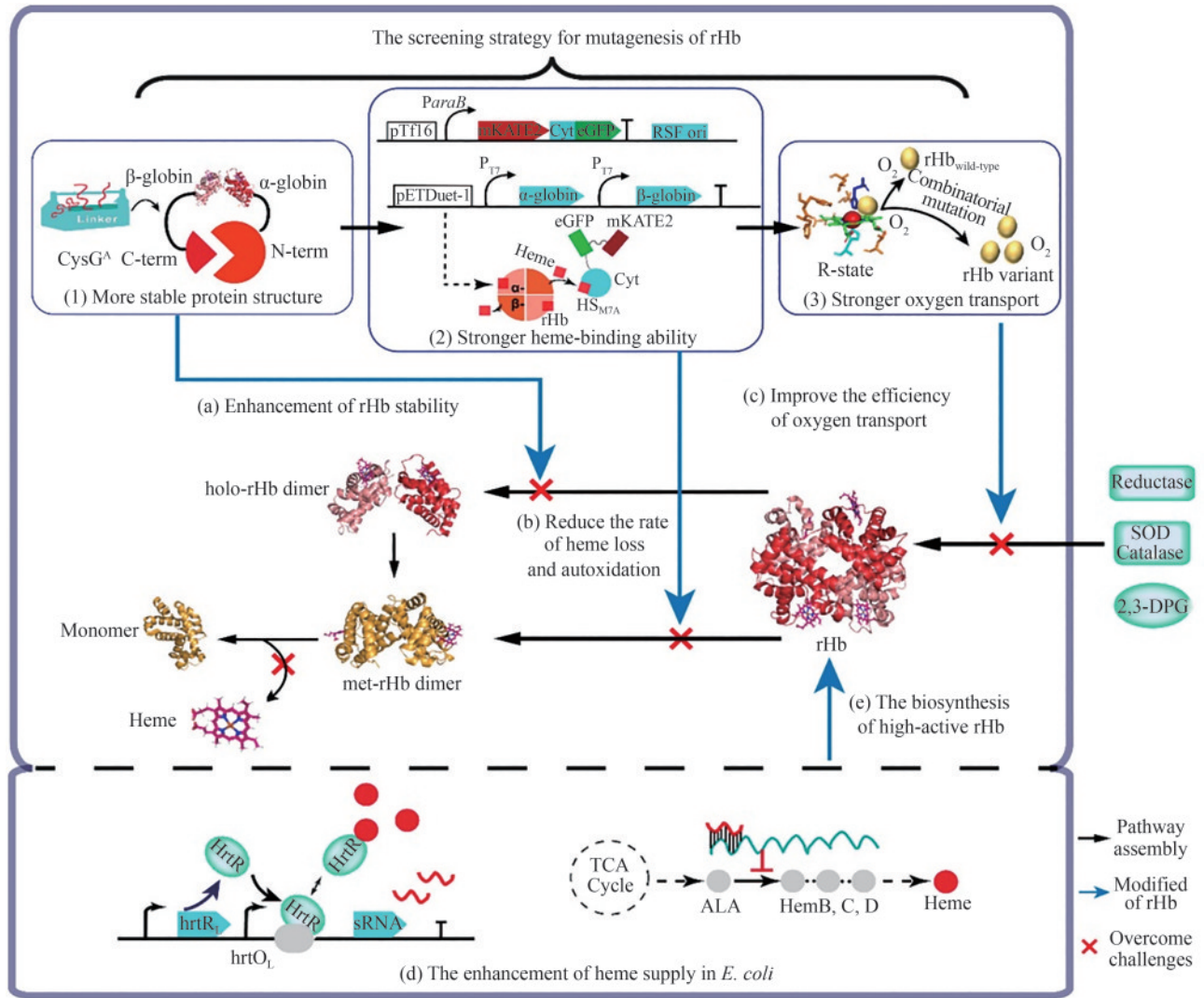


图 2 合成稳健、高活性 rHb 的工程策略^[54]

Fig. 2 Engineering strategies for synthesizing robust and highly active rHb^[54]

在血红素合成不足，翻译后修饰缺失等问题。因此，研究者基于合成生物学的模块化设计，在原核表达系统与真核表达系统中对血红素合成通路进行系统性重构，以解决血红素不足等问题。

在原核表达系统中，研究者通过对大肠杆菌底盘菌株进行工程改造，从而高效生产多种高价值的血红素蛋白。首先，研究者将血红素合成途径划分为5-氨基乙酰丙酸（5-ALA）合成、卟啉合成和血红素合成三个模块，分别克隆到不同表达质粒上，并通过精准选择启动子和RBS序列来调控关键酶表达，平衡代谢通量，从而实现高水平的细胞内血红素生成，并且有效避免5-ALA、卟啉等中间体的过量积蓄对宿主细胞造成毒性影响。此外，通过引入细胞色素C成熟系统，研究者成功

实现血红素与Hb的特异性结合，从而赋予其氧结合活性。该基因簇可协助血红素精准插入到Hb分子中，使其具备正常的氧结合功能。同时，通过在表达体系中协同表达伴侣蛋白，辅助Hb正确折叠，可显著提升功能性蛋白比例^[56]。

在真核表达系统中，该研究以球形红细菌为底盘菌株构建粪卟啉Ⅲ（CPⅢ，血红素核心前体）高效合成体系，通过酶工程手段，筛选并改造血红素合成关键酶。研究者从金黄色葡萄球菌中筛选出高活性金属螯合酶（HemHsa），其Fe²⁺螯合活性较其他同源酶高2~5倍，可高效催化CPⅢ生成血红素前体Fe-CPⅢ；而针对粪卟啉脱羧酶（HemQ）天然活性低的瓶颈，研究者利用CRISPR-Cas12a介导的高通量筛选系统，从来源于不同物种的

31个HemQ同源蛋白中筛选出高活性的HemQ28,再经易错PCR随机突变获得HemQ28-M突变体,催化效率较天然酶提高4.9倍。最终,成功实现CPⅢ向血红素的高效转化,为真核系统通过酶元件改造强化血红素合成提供了可复用的合成生物学工具与策略^[38]。

3.1.3 仿生膜封装

人工Hb若直接暴露于体内,易被免疫系统识别清除。为解决该问题,Liu等^[31]设计一种以金属有机框架(MOF)为核心负载Hb的纳米颗粒,并在其表面包裹红细胞膜构建仿生氧输送系统。MOF结构的高比表面积与稳定性^[57]能有效实现Hb的高效负载与保护,同时红细胞膜的伪装能够赋予其良好的生物相容性、免疫逃逸能力和较长的体循环时间。该系统不仅提高Hb的携氧稳定性和释放效率,还克服游离Hb在体内容易降解、毒性大等缺陷,为缺氧性疾病治疗与组织修复提供了一种安全、高效的新型氧输送平台。

除了利用天然细胞膜进行包裹外,合成生物学还为膜的仿生重构提供了新思路。例如,通过在人工脂质体或聚合物膜表面插入并表达自我识别信号蛋白CD47^[7],可模拟红细胞膜的“吞噬抑制”功能,从而延长其体内循环时间。此外,本团队^[58]利用磁性纳米颗粒的磁热效应原位产生微纳米气泡,为缺氧环境下的细胞提供氧气支持,从而有效缓解间歇性缺氧损伤,这一策略为人工氧载体的构建提供了新的思路,也提示可以通过结合响应性模块与仿生封装系统的构建,使人工红细胞实现由单一功能向多功能平台的跨越。

3.2 人工血小板的合成生物学构建

3.2.1 基于干细胞编程的工程化血小板生成

当血管损伤后,天然血小板可通过黏附和聚集形成血栓以封堵血管,实现快速止血作用^[59]。然而,天然血小板仍存在供体依赖、保质期短等问题。Islam等^[60]通过对巨核细胞前体细胞进行程序化调控,引入含有非天然功能蛋白编码序列和血小板特异性释放信号肽的元件,再诱导形成工程化血小板。后续实验证明,该血小板既保留天然止血功能,又能激活释放非天然蛋白且仍保持

活性。同时,其在动物体内的循环时间与天然血小板相近。近年来,研究者以诱导多能干细胞(hiPSC)^[61]、人胚胎干细胞(hESC)^[62]等细胞来源,结合基因编辑和小分子化合物优化巨核细胞分化,大大提升人工血小板生成效率。2018年,京都大学Eto团队^[10]在血小板体外规模化生产技术上取得关键突破,为缓解临床血小板供体短缺问题提供全新途径,但其体内功能维持与安全性仍受限制。

首先,干细胞来源的血小板循环寿命较短,一般不足48h,这一现象可能与其膜表面蛋白糖基化不完全、黏附受体(如GPIb α 、CD62P)表达异常有关,导致其更易被肝脏单核巨噬细胞系统识别清除。有研究表明,天然血小板的寿命缩短涉及脱唾液酸化及GPIb α /CD42P剪切等关键过程^[63]。其次,相比于天然血小板,胚胎和干细胞来源的血小板具有更强的再生和发育潜能^[64],若分化不全的血小板被回输,理论上存在形成肿瘤的风险;同时,血小板释放的促血管生成因子可能会利于肿瘤转移血小板,释放出大量促进肿瘤生长和血管生成的生长因子^[65],肿瘤细胞亦能通过分泌多种激活因子直接诱导血小板活化,并借助GPⅡb/Ⅲa-纤维蛋白复合物以及P选择素-CD44相互作用与活化血小板结合,形成血小板肿瘤异质聚集体^[66]。针对该机制,可利用CRISPR/Cas9技术敲除相关受体基因,以削弱血小板与肿瘤细胞的相互作用,从而为降低癌症转移风险提供潜在策略。

在免疫层面,尽管血小板为无核细胞,免疫原性较低,但干细胞来源血小板的膜蛋白组成与天然血小板仍存在差异。部分研究发现,其膜表面CD47-SIRP α 信号轴可抑制吞噬作用,表现出“免疫逃逸”特征,从而影响机体免疫平衡^[67]。同样可以使用CRISPR/Cas9技术敲除相关表达基因,以减少血小板的免疫逃逸能力;同时阿司匹林等药物能够阻止血小板被异常激活,从源头上减少其助长免疫逃逸的行为^[68]。

总体而言,未来研究应在提高血小板生成效率的同时,系统评估其体内代谢动力学、免疫相容性及长期安全性。从而推动干细胞来源人工血小板向临床可应用方向发展。例如,Lawrence等^[69]通过CRISPR/Cas手段敲除ABO血型抗原和

人类白细胞抗原，成功构建具有低免疫原性的“通用血小板”，并在动物模型中证实其止血功能与安全性。

3.2.2 非细胞来源的仿生血小板系统

除干细胞分化构建人工血小板外，研究者们另辟蹊径，通过材料工程开发非细胞来源的血小板功能模拟策略。该策略主要是通过人工构建多肽复合物、聚合物纳米颗粒及仿生微球，模拟血小板的黏附、聚集和促凝功能，从而避免活细胞依赖，实现更高的可控性与临床转化潜力。

在功能模块引入方面，研究者利用血小板特异性肽段（如RGD、VBP、CBP）修饰纳米材料表面以重建血小板在受损血管壁的黏附与聚集功能。例如，SynthoPlate系统采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米核，通过表面接枝RGD、VBP、CBP三种功能肽段，协同发挥类血小板功能，在小鼠肝脏出血模型中显著缩短出血时间，且未引发远端血栓形成^[70]，证明其具有良好的止血效果和安全性；利用CGRGDGC肽对映异构体与四臂-PEG-马来酰亚胺偶联，原位构建双相水凝胶敷料，从而增强局部黏附止血和加速创面封闭^[71]。

在形态仿生方面，研究者构建丝素蛋白/血栓靶向肽自组装形成的血小板样微球，具备与天然血小板相似的粒径、电荷和形态，可在体内快速定位至损伤部位，并在2分钟内形成血凝块，显著减少出血量^[72]。此外，这些微球在体内具有良好的生物降解性和生物相容性，显示出作为快速止血材料的潜力；另一类纳米仿生系统为表面修饰促凝功能肽的纳米颗粒。这种纳米颗粒可以增强局部黏附与聚集，提升凝血反应，在动物模型中能够有效提升止血效率并降低出血量，具有促进创伤修复的潜力^[73]。

在力学仿生方面，针对创伤大出血的临床问题，Nellenbach等^[74]提出超软力学特性结合血小板仿生形貌的设计逻辑，制备出一种超柔软仿生血小板颗粒以模拟天然血小板的止血功能。这种仿生血小板颗粒以生物相容性良好的聚乙二醇-聚己内酯为原料，通过表面偶联RGD肽增强其对损伤血管壁的靶向黏附。该类仿生血小板在啮齿类和猪的创伤模型中高效解决大出血问题，止血效率优于传统止血材料，且未观察到明显血栓风险。

其核心是通过靶向黏附、剪切诱导聚集及浓缩凝血因子激活凝血级联实现止血，为创伤急救提供新路径。与此同时，本文作者团队^[75]用血小板膜包裹磁性纳米粒，作为磁共振影像传感器应用于缺血性脑卒中模型，不仅能够精准描绘血管损伤网络，还依靠血小板膜的靶向黏附特性实现对受损血管的预保护，充分展现了人工血小板在血管损伤诊疗一体化中的应用潜力。

3.3 人工血浆替代品的合成生物学构建

3.3.1 核心功能蛋白的合成与表达优化

天然血浆中80%以上的生理功能由人血清白蛋白（HSA）、免疫球蛋白（IgG）、凝血因子（FVIII、FIX）等核心蛋白调节。这些蛋白的高效合成与活性调控是人工血浆构建的基础。针对不同蛋白的结构特性与功能需求，研究者希望通过合成生物学手段优化表达系统，从而解决传统制备工艺产量不足的局限。

HSA约占总血浆蛋白的50%~60%，是血浆中含量最丰富的蛋白质，其独特的分子结构和多功能性备受关注。传统来源是人血浆提取，受血源限制且存在病毒传播风险。要解决上述问题，重组表达技术是核心解决方案之一。目前重组HSA（rHSA）的主流表达宿主包括大肠杆菌、酿酒酵母、水稻胚乳细胞和毕赤酵母等。研究者针对不同宿主的特点进行优化改造，以提升蛋白的产量和功能活性，从而实现rHSA的高效生产。研究人员在大肠杆菌表达系统中引入分子伴侣辅助折叠、优化密码子，并添加融合标签以减少包涵体；在毕赤酵母表达系统中，则利用CRISPR/Cas9敲除非必需分泌蛋白基因、调控未折叠蛋白应答通路，结合补料发酵优化，使rHSA产量显著提高；此外，植物细胞和转基因动物也被用于rHSA表达，具备高产量和种系稳定性^[76]。目前市面上已有多种rHSA产品进入临床或临床前，如来自生物工程水稻的重组HSA^[77]，具有良好的批次一致性和生物安全性。另外，其中以毕赤酵母表达系统构建的工业化生产平台尤为突出^[78]。

IgG是人工血浆中具备特异性免疫防御功能的核心功能蛋白，传统制备方式依赖血浆分离或哺

乳动物细胞培养, 存在血源依赖、生产成本低、发酵周期长等局限^[79]。因此, Zhang等^[80]提出一种基于合成小RNA (sRNA) 的细胞工程策略, 在大肠杆菌中分层重构三大功能模块: 在代谢供给模块中, 利用sRNA下调竞争性代谢旁路并调控必需氨基酸合成通路关键基因, 为IgG链的合成提供充足前体; 在蛋白稳态模块中, 通过抑制多种胞内蛋白酶, 以减少IgG的非特异性降解; 在分泌折叠模块中, 通过sRNA激活内源二硫键形成酶与分泌伴侣蛋白表达, 促进重链和轻链正确装配。这一研究突破了传统原核系统中难以获得正确构象IgG的瓶颈, 为人工血浆中IgG等复杂功能蛋白的合成提供可编程的合成生物学路径, 为后续构建具备完整免疫功能的人工血浆体系奠定关键技术基础。

凝血因子FIX是天然血浆止血功能的核心, FIX缺失将会导致血友病B的发生^[81], 而含人凝血因子IX (hFIX) 的人凝血酶原复合物(PCC)是当前血友病B治疗的重要血液制品。但受血浆来源的限制, PCC常常供不应求。宋政^[82]采用分子生物学与生物工程手段构建了含hFIX的重组表达载体, 为实现hFIX的重组生产提供了可行方案。该研究证实, 外源hFIX基因可在鸡蛋清中稳定分泌表达, 所得蛋白具有较高的纯度与活性, 说明禽类生物反应器具备生产重组凝血因子的潜力。该研究为血友病B治疗用hFIX生物制品的低成本、规模化生产提供了可行路径。同时, 该路径仍需在产量稳定性、病毒/致病原风险控制等方面接受系统评估与规范化放大验证。

3.3.2 模块化多功能融合蛋白的构建

天然血浆的复杂功能依赖于多蛋白的协同作用, 单一重组蛋白难以满足临床需求。为此, 研究人员基于模块化设计理念, 将血浆中关键功能模块如白蛋白、抗凝肽、抗炎酶、抗氧化酶进行定向整合, 构建具备多生物调节功能的合成蛋白。以HSA与血管内皮源ATP/ADP酶(CD39)融合构建的双功能蛋白为例, 通过基因工程构建将HSA的生物相容性、黏附性和CD39的抗血栓、抗炎功能相结合, 能够构建出多功能融合蛋白, 有望用作血液接触材料的理想涂层^[83]。

为了全面提升血液相容性, 并延长血浆蛋白

的半衰期、提高血浆蛋白的剪切力稳定性, 研究者们提出理性设计蛋白融合策略。例如, 针对天然胰高血糖素样肽-1(GLP-1)半衰期短, 易被二肽基肽酶-4(DPP-4)降解的问题, Nilsen等^[84]将HSA与GLP-1用柔性连接肽融合, 并在GLP-1的N端进行定点突变。该突变可抵抗DPP-4的N端切割, 使融合蛋白在血浆中的半衰期延长至原来的2倍, 显著增强了融合蛋白的体内稳定性和治疗潜力。在材料层面, 本文作者团队^[85]近期研究提出一种聚集-干扰诱导的多尺度调控策略, 该策略在分子尺度上通过功能化修饰抑制接触激活与凝血因子活化, 在微米至宏观尺度上利用两性离子修饰蛋白阻止纤维蛋白和血小板沉积, 并结合可释放与可再装载机制, 实现抗凝活性长期维持, 从而构建耐久、高效的血液相容表面。

此外, 研究人员采用Fc融合策略, 将人凝血因子IX与免疫球蛋白IgG₁的Fc片段融合(FIX-Fc), 使重组凝血因子IX的体内半衰期延长约3倍, 并在高剪切力与蛋白酶环境中仍保持优异的结构完整性, 为延长人工血浆多功能融合蛋白的体内半衰期提供了新思路^[86]。进一步研究发现, 通过构建转铁蛋白(Tf)与生长激素(GH)或粒细胞集落刺激因子(G-CSF)组成的G-CSF-Tf融合蛋白, 该融合蛋白中Tf结构域能够与细胞表面Tf受体结合, 促使融合蛋白在胞吞后重新进入血液循环, 从而将其血浆半衰期延长至少3倍。且Tf受体结合亲和力更高的G-CSF-Tf融合蛋白表现出更长的血浆半衰期。表明该策略不仅可以用于制备血浆半衰期更长的融合蛋白, 也为建立可量化预测融合蛋白血浆半衰期的评估模型提供了理论依据^[87]。

尽管部分融合蛋白在药代学研究中显示出良好的体内稳定性, 但其在血液流体环境中的剪切力耐受性仍缺乏系统、定量的评估。因此, 建立标准化的力学稳定性评价体系成为人工血浆工程化评价体系中的关键方向。

4 人工血液应用实例

4.1 战场输血

2021年5月, 美国国防高级研究计划局推出生

物人工复苏产品出血现场解决方案，旨在开发适用于战场紧急输注的全合成血液产品。该项目整合了工程菌表达平台、冻干保存技术与模块化蛋白合成体系，探索以重组血红蛋白为核心的人工红细胞、止血制剂和血浆替代品。目前的研究成果已催生出一系列功能各异的全合成血液产品，包括可冻干的红细胞替代品 ErythroMer 和合成止血剂 SynthoPlate™ 等。ErythroMer 是一种结合 Hb 的脂质聚合物混合纳米颗粒，能够在无冷链条件下长期储存，并在使用前快速复原^[88]；合成止血剂 SynthoPlate™ 是一种止血肽修饰的脂质纳米颗粒，主要用于模拟血小板功能，促进伤口止血^[89]以及用于补充血容量和维持血液渗透压的冻干血浆。这些产品的问世进一步完善了全合成血液产品体系。

4.2 临床替代

2021年，西北大学陈超教授团队历经20余年研发，在人工红细胞替代品构建方面取得重要突破。该团队早期通过携氧元件与抗氧化元件的模块化偶联，构建血红蛋白类氧载体复合物^[90]。在后续实验中，通过结合猪血红蛋白原料筛选、表面修饰等工程化改造，同时建立完整的中试制备与质量控制流程，使该产品得到进一步优化，并在大动物中完成300%换血实验，证实其良好的供氧功能与生理兼容性。该产品具备常温保存、通用血型 and 快速复溶等特性，已获国家临床试验批准，有望为构建可应用的人工全血系统提供技术基础与工程化路径。

2025年4月，中国自主研发出一种以水稻胚乳细胞为植物反应器高效生产 rHSA 的技术。该技术主要是通过农杆菌介导将优化后 HSA 基因构建入植物表达载体，并借助胚乳特异性启动子和信号肽，从而实现目标蛋白在水稻种子中的高效表达与稳定积累。该平台具有高产、安全、低成本、易于规模化等显著优势，突破了动物源 HSA 产能瓶颈与感染风险问题，为植物分子制药产业提供了可行路径，同时也为低蛋白血症、肝硬化、烧伤及休克等临床治疗提供可靠替代来源，在药物与疫苗制剂中展现出应用潜力^[91]。

4.3 伦理与监管考量

随着人工血液由实验室研究逐步迈向临床应用，其伦理与监管问题日益受到关注，人工血液通常涉及基因编辑、细胞编程等前沿技术，其研发与应用需要遵循安全可控、风险可评估、责任可追溯的基本原则。

在这一背景下，合成生物学体系的开放性与可编程性给人工血液带来前所未有的机遇，同时，也伴随潜在的生物安全风险。正如 Torres 等^[92]指出，生物安全应当成为合成生物体系设计的层层环节，而不是事后补救措施，确保操作与处置过程的可控性。另外，人工血液的构建触及生命边界与人类身份的讨论，应遵循知情同意、动物替代与人类受试者保护等基本准则，避免技术滥用与伦理越界。科研人员应主动接受伦理审查，并建立透明的数据共享与公众沟通机制，以增强社会信任^[93-94]。

综上所述，人工血液的伦理与监管体系建设，是确保该领域健康发展的基础保障。为此，国际社会已陆续建立合成生物学产品的管理框架，如 OECD 于 2015 年发布的《生物技术产品风险评估框架》。然而，合成生物技术有别于传统生物技术和转基因生物技术，因其体系复杂、可编程性强且存在一定的不确定性，现有法律和规范仍难以全面应对其商业化过程中可能产生的风险^[95]。我国正在积极探索适合本国科技发展特点的安全监管体系，制定和完善相关安全管理条例。科技部于 2018 年发布的“国家重点研发计划”将“合成生物学”列为重点专项，其中明确将合成生物学伦理、政策与法规框架的研究纳入重点方向。因此，如何建立与之相适应的、敏捷且有效的科学监管体系和国际治理框架，是确保该技术健康、有序发展的关键前提^[96]。

5 总结与展望

人工血液的研发旨在应对传统输血对供血体系的高度依赖，缓解血源短缺、血型匹配受限及感染风险等临床挑战。随着合成生物学的快速发展，人工红细胞、血小板与血浆替代物在结构优

化、功能重构及体系集成方面均取得突破性进展。然而，目前研究多仍聚焦于单一功能模块的构建，距离实现血液整体功能的系统化模拟尚有距离。其长期安全性、规模化生产与标准化质量评价体系的缺乏，依然是限制其临床转化的关键瓶颈。可基于脂质体、纳米颗粒或水凝胶的多功能载体，整合血红蛋白、血小板功能肽及免疫调节因子，形成“人工红细胞-血小板-血浆”复合体系。例如，日本奈良医科大学开发的人造血技术已进入临床试验阶段，其脂质体囊泡可同时封装血红蛋白和凝血成分。这种人工血液在动物实验中成功实现了携氧与促凝血功能的协同，凝血效果与真实血液相当^[97]。随着与工程学、材料学和医学等多学科的交叉融合，新一代人工血液技术有望在战场急救、偏远地区医疗及个性化治疗等场景中发挥独特价值，逐步发展成为安全、可靠且可推广的新型血液替代解决方案。

针对长期安全性与稳定性不足的问题，可以利用AI驱动蛋白质设计手段解决。如诺奖得主David Baker推出的RFdiffusion3算法，有望实现全原子生物分子相互作用的从头设计，能够在配体、核酸和其他非蛋白质原子簇的背景下生成蛋白质结构，比前代方法更简单高效^[98]。并结合高通量筛选与AI辅助的DBTL循环，将显著加快新型血液功能模块的设计与验证。除AI驱动蛋白质结构优化外，无细胞合成生物学也为突破人工血液研发瓶颈提供了重要方向。设想可通过在无细胞转录-翻译体系中实现血红蛋白、凝血因子及融合蛋白的体外快速合成与功能筛选，可显著缩短设计验证周期，为人工血液的模块化组装和规模化制备提供了高效可控的平台^[99]，有利于从根本上提高生产效率、减少昂贵原料依赖，并优化产品性能以降低综合使用成本。本团队近期提出的心血管驱动多器官关联模型^[100]，通过模拟血流动力学、代谢物质交换和信号传递过程，能够在体外重现心、脑、肝、肾等多器官之间的相互作用与动态演变。这一模型为人工血液在复杂生理环境中的作用机制解析与安全性评价提供了新平台。因此，人工血液需结合多器官交互模型，从整体层面评估其对氧代谢平衡与长期循环相容性的影响。

在质量与监管层面，应借鉴成熟的血液制品与生物药管理体系，实施从原料采购、生产到临床应用的全过程监控，建立标准化风险评估体系、伦理审查程序与国际监管框架，以确保人工血液技术在临床转化过程中实现安全、可控与可追溯的发展路径。同时质量标准需要对标正常红细胞，关注其活性与稳定性，如血红蛋白含量、携氧能力和渗透脆性等关键功能参数。

参 考 文 献

- [1] JAHR J S, GUINN N R, LOWERY D R, et al. Blood substitutes and oxygen therapeutics: a review[J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2021, 132(1): 119-129.
- [2] MOHANTO N, PARK Y J, JEE J P. Current perspectives of artificial oxygen carriers as red blood cell substitutes: a review of old to cutting-edge technologies using *in vitro* and *in vivo* assessments[J]. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2023, 53(1): 153-190.
- [3] NAICKER K, RANCHOD D, MSIZA K, et al. COVID-19 impact on blood donation and blood product use in Mangaung Metropolitan Municipality[J]. *South African Family Practice*, 2025, 67(1): 6177.
- [4] SHARMA R, KASHYAP M, ZAYED H, et al. Artificial blood: hope and the challenges to combat tumor hypoxia for anti-cancer therapy[J]. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 2025, 63(4): 933-957.
- [5] CAMERON D E, BASHOR C J, COLLINS J J. A brief history of synthetic biology[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2014, 12(5): 381-390.
- [6] ZHUANG J, YING M, SPIEKERMANN K, et al. Biomimetic nanoemulsions for oxygen delivery *in vivo*[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(49): 1804693.
- [7] WAETERSCHOOT J, GOSSELÉ W, LEMEŽ Š, et al. Artificial cells for *in vivo* biomedical applications through red blood cell biomimicry[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 2504.
- [8] NATANSON C, KERN S J, LURIE P, et al. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2008, 299(19): 2304-2312.
- [9] WANG S J, YUAN J, YANG J, et al. Advancement of platelet-inspired nanomedicine[J]. *Platelets*, 2018, 29(7): 690-694.
- [10] ITO Y, NAKAMURA S, SUGIMOTO N, et al. Turbulence activates platelet biogenesis to enable clinical scale *ex vivo* production[J]. *Cell*, 2018, 174(3): 636-648.e18.
- [11] 畅正阳, 李明, 高建朋, 等. 人工胶体血浆代用品的分类及其

- 临床研究[J]. 中国输血杂志, 2025, 38(1): 136-141.
- CHANG Z Y, LI M, GAO J P, et al. Classification and advances in clinical research of artificial colloidal plasma substitutes[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2025, 38(1): 136-141.
- [12] 低血容量休克复苏指南(2007)[J]. 中国实用外科杂志, 2007(8): 581-587.
- Low-volume shock resuscitation guidelines (2007)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2007(8): 581-587.
- [13] WOODCOCK T E, MICHEL C C. Advances in the Starling principle and microvascular fluid exchange; consequences and implications for fluid therapy[J]. Frontiers in Veterinary Science, 2021, 8: 623671.
- [14] SPAHN D R, KOCIAN R. Artificial O₂ carriers: status in 2005 [J]. Current Pharmaceutical Design, 2005, 11(31): 4099-4114.
- [15] JAHR J S, VARMA N. PolyHeme. Northfield Laboratories [J]. IDrugs: the Investigational Drugs Journal, 2004, 7(5): 478-482.
- [16] LEYTIN V, MAZER D, MODY M, et al. Hemolink™, an *O*-raffinose cross-linked haemoglobin-based oxygen carrier, does not affect activation and function of human platelets in whole blood *in vitro*[J]. British Journal of Haematology, 2003, 120(3): 535-541.
- [17] SMANI Y. Hemospan: a hemoglobin-based oxygen carrier for potential use as a blood substitute and for the potential treatment of critical limb ischemia[J]. Current Opinion in Investigational Drugs, 2008, 9(9): 1009-1019.
- [18] CHEN L, YANG Z Y, LIU H. Hemoglobin-based oxygen carriers: where are we now in 2023? [J]. Medicina, 2023, 59(2): 396.
- [19] HUGHES G S JR, YANCEY E P, ALBRECHT R, et al. Hemoglobin-based oxygen carrier preserves submaximal exercise capacity in humans[J]. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1995, 58(4): 434-443.
- [20] HARRINGTON J P, WOLLOCKO H. Pre-clinical studies using OxyVita hemoglobin, a zero-linked polymeric hemoglobin: a review[J]. Journal of Artificial Organs, 2010, 13(4): 183-188.
- [21] ABUCHOWSKI A. SANGUINATE (PEGylated carboxyhemoglobin bovine): mechanism of action and clinical update[J]. Artificial Organs, 2017, 41(4): 346-350.
- [22] SHUKLA M, SEKHON U D S, BETAPUDI V, et al. *In vitro* characterization of SynthoPlate™ (synthetic platelet) technology and its *in vivo* evaluation in severely thrombocytopenic mice [J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2017, 15(2): 375-387.
- [23] SQUIRES J E. Artificial blood[J]. Science, 2002, 295(5557): 1002-1005.
- [24] HALDAR R, GUPTA D, CHITRANSHI S, et al. Artificial blood: a futuristic dimension of modern day transfusion sciences[J]. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry, 2019, 17(1): 11-16.
- [25] JAHR J S. Blood substitutes: basic science, translational studies and clinical trials[J]. Frontiers in Medical Technology, 2022, 4: 989829.
- [26] AMBERSON W R, JENNINGS J J, RHODE C M. Clinical experience with hemoglobin-saline solutions[J]. Journal of Applied Physiology, 1949, 1(7): 469-489.
- [27] KHAN F, SINGH K, FRIEDMAN M T. Artificial blood: the history and current perspectives of blood substitutes[J]. Discoveries, 2020, 8(1): e104.
- [28] SEN GUPTA A. Bio-inspired nanomedicine strategies for artificial blood components[J]. WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2017, 9(6): e1464.
- [29] LOWE K C. Fluosol®: the first commercial injectable perfluorocarbon oxygen carrier[M]//Blood substitutes. Amsterdam: Elsevier, 2006: 276-287.
- [30] SEN GUPTA A. Hemoglobin-based oxygen carriers: current state-of-the-art and novel molecules[J]. Shock, 2019, 52(S1): 70-83.
- [31] LIU X L, JANSMAN M M T, HOSTA-RIGAU L. Haemoglobin-loaded metal organic framework-based nanoparticles camouflaged with a red blood cell membrane as potential oxygen delivery systems[J]. Biomaterials Science, 2020, 8(21): 5859-5873.
- [32] NIELSEN J, KEASLING J D. Engineering cellular metabolism [J]. Cell, 2016, 164(6): 1185-1197.
- [33] ZHANG X N, LIU C L, DAI J B, et al. Enabling technology and core theory of synthetic biology[J]. Science China Life Sciences, 2023, 66(8): 1742-1785.
- [34] WANG H H, ISAACS F J, CARR P A, et al. Programming cells by multiplex genome engineering and accelerated evolution[J]. Nature, 2009, 460(7257): 894-898.
- [35] GONZALES D T, ZECHNER C, DORA TANG T Y. Building synthetic multicellular systems using bottom-up approaches[J]. Current Opinion in Systems Biology, 2020, 24: 56-63.
- [36] NOIREAUX V, LIBCHABER A. A vesicle bioreactor as a step toward an artificial cell assembly[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(51): 17669-17674.
- [37] PICKAR-OLIVER A, GERSBACH C A. The next generation of CRISPR-Cas technologies and applications[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2019, 20(8): 490-507.
- [38] CHEN H H, WANG Y H, WANG W S, et al. High-yield porphyrin production through metabolic engineering and biocatalysis[J]. Nature Biotechnology, 2025, 43(10): 1717-1727.
- [39] YUE K, CHEN J Y, LI Y Q, et al. Advancing synthetic biology through cell-free protein synthesis[J]. Computational and

- Structural Biotechnology Journal, 2023, 21: 2899-2908.
- [40] RICE A J, SWORD T T, CHENGAN K, et al. Cell-free synthetic biology for natural product biosynthesis and discovery[J]. Chemical Society Reviews, 2025, 54(9): 4314-4352.
- [41] RAI K, WANG Y D, O'CONNELL R W, et al. Using machine learning to enhance and accelerate synthetic biology [J]. Current Opinion in Biomedical Engineering, 2024, 31: 100553.
- [42] ADAMES N R, GALLEGOS J E, PECCOUD J. Yeast genetic interaction screens in the age of CRISPR/Cas[J]. Current Genetics, 2019, 65(2): 307-327.
- [43] GASIUNAS G, BARRANGOU R, HORVATH P, et al. Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012, 109(39): E2579-E2586.
- [44] YANG Y F, GENG B N, SONG H Y, et al. Progress and perspective on development of non-model industrial bacteria as chassis cells for biochemical production in the synthetic biology era[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2021, 37(3): 874-910.
- [45] RICHARDSON S M, MITCHELL L A, STRACQUADANIO G, et al. Design of a synthetic yeast genome[J]. Science, 2017, 355(6329): 1040-1044.
- [46] IWADATE Y, HONDA H, SATO H, et al. Oxidative stress sensitivity of engineered *Escherichia coli* cells with a reduced genome[J]. FEMS Microbiology Letters, 2011, 322(1): 25-33.
- [47] REUB D R, ALTENBUCHNER J, MÄDER U, et al. Large-scale reduction of the *Bacillus subtilis* genome: consequences for the transcriptional network, resource allocation, and metabolism[J]. Genome Research, 2017, 27(2): 289-299.
- [48] UNTHAN S, BAUMGART M, RADEK A, et al. Chassis organism from *Corynebacterium glutamicum* — a top-down approach to identify and delete irrelevant gene clusters[J]. Biotechnology Journal, 2015, 10(2): 290-301.
- [49] SAGT C M J. Systems metabolic engineering in an industrial setting[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2013, 97(6): 2319-2326.
- [50] 郭意瑶, 黄曙惠, 刘晚秋, 等. 无细胞合成生物学在生物医学领域的应用研究进展[J]. 生命科学, 2025, 37(8): 1031-1040.
- GUO Y Y, HUANG S H, LIU W Q, et al. Research progress on cell-free synthetic biology in biomedical applications[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2025, 37(8): 1031-1040.
- [51] 王晟, 王泽琛, 陈威华, 等. 基于人工智能和计算生物学的合成生物学元件设计[J]. 合成生物学, 2023, 4(3): 422-443.
- WANG S, WANG Z C, CHEN W H, et al. Design of synthetic biology components based on artificial intelligence and computational biology[J]. Synthetic Biology Journal, 2023, 4(3): 422-443.
- [52] CHUAI G H, MA H H, YAN J F, et al. DeepCRISPR: optimized CRISPR guide RNA design by deep learning[J]. Genome Biology, 2018, 19(1): 80.
- [53] COOPER C E, SIMONS M, DYSON A, et al. Taming hemoglobin chemistry—a new hemoglobin-based oxygen carrier engineered with both decreased rates of nitric oxide scavenging and lipid oxidation [J]. Experimental & Molecular Medicine, 2024, 56(10): 2260-2270.
- [54] LIU F, ZHOU J W, LI J H, et al. Precise engineering and efficient biosynthesis of robust and high-activity human haemoglobin for artificial oxygen carriers[J]. Microbial Biotechnology, 2025, 18(3): e70128.
- [55] XUE J K, ZHOU J W, LI J H, et al. Systematic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for efficient synthesis of hemoglobins and myoglobins[J]. Bioresource Technology, 2023, 370: 128556.
- [56] GE J Z, WANG X L, BAI Y G, et al. Engineering *Escherichia coli* for efficient assembly of heme proteins[J]. Microbial Cell Factories, 2023, 22(1): 59.
- [57] LI D X, YADAV A, ZHOU H, et al. Advances and applications of metal-organic frameworks (MOFs) in emerging technologies: a comprehensive review[J]. Global Challenges, 2024, 8(2): 2300244.
- [58] WANG J D, GUO Y, JIAO Z, et al. Generation of micro-nano bubbles by magneto induced internal heat for protecting cells from intermittent hypoxic damage[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2022, 655: 130289.
- [59] ZARÀ M, CANOBBIO I, VISCONTE C, et al. Molecular mechanisms of platelet activation and aggregation induced by breast cancer cells[J]. Cellular Signalling, 2018, 48: 45-53.
- [60] ISLAM F, JAVDAN S B, LEWIS M R, et al. Programming megakaryocytes to produce engineered platelets for delivering non-native proteins[J]. Communications Biology, 2025, 8: 638.
- [61] KRISCH L, BRACHTL G, HOCHMANN S, et al. Improving human induced pluripotent stem cell-derived megakaryocyte differentiation and platelet production[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(15): 8224.
- [62] CHEN C X, WANG N, ZHANG X Y, et al. Highly efficient generation of mature megakaryocytes and functional platelets from human embryonic stem cells[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2024, 15(1): 454.
- [63] SIMEONE P, LIANI R, TRIPALDI R, et al. Reduced platelet glycoprotein Iba shedding accelerates thrombopoiesis and COX-1 recovery: implications for aspirin dosing regimen[J]. Haematologica, 2023, 108(4): 1141-1157.
- [64] HUANG B M, LI L, YAO S, et al. Enhanced regenerative and developmental potential of embryonal and stem cell-derived platelets compared to adult platelets[J]. Cell Reports Medicine, 2025, 6(8): 102297.

- [65] KHORANA A A, FRANCIS C W, MENZIES K E, et al. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008, 6(11): 1983-1985.
- [66] LABELLE M, BEGUM S, HYNES R O. Platelets guide the formation of early metastatic niches[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(30): E3053-3061.
- [67] 徐剑培, 徐群为, 王晓琪, 等. 基于血小板及其膜的仿生递药系统研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2018, 49(6): 653-659.
XU J P, XU Q W, WANG X Q, et al. Advances in biomimetic drug delivery systems based on platelet and platelet membrane [J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2018, 49(6): 653-659.
- [68] LI S P, LU Z F, WU S Y, et al. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2024, 24(1): 72-87.
- [69] LAWRENCE M, MUELLER A, GHEVAERT C. Using genome editing to engineer universal platelets[J]. *Emerging Topics in Life Sciences*, 2019, 3(3): 301-311.
- [70] MODERY-PAWLOWSKI C L, TIAN L L, PAN V, et al. Approaches to synthetic platelet analogs[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(2): 526-541.
- [71] SARKHEL S, JAISWAL A. Emerging frontiers in *in situ* forming hydrogels for enhanced hemostasis and accelerated wound healing[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2024, 16(45): 61503-61529.
- [72] SHUAI Y J, QIAN Y, ZHENG M D, et al. Injectable platelet-mimicking silk protein-peptide conjugate microspheres for hemostasis modulation and targeted treatment of internal bleeding[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 128.
- [73] SEKHON U D S, SWINGLE K, GIRISH A, et al. Platelet-mimicking procoagulant nanoparticles augment hemostasis in animal models of bleeding[J]. *Science Translational Medicine*, 2022, 14(629): eabb8975.
- [74] NELLENBACH K, MIHALKO E, NANDI S, et al. Ultrasoft platelet-like particles stop bleeding in rodent and porcine models of trauma[J]. *Science Translational Medicine*, 2024, 16(742): eadi4490.
- [75] LI M X, CHENG X, CHEN Z, et al. Platelet magnetic nanocarriers as MRI sensors to delineate vascular injury network and targeted pre-protection in ischemic stroke[J]. *Science China Materials*, 2023, 66(2): 827-835.
- [76] 高沿航, 牛俊奇. 基因工程人血清白蛋白的研发与应用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(3): 415-419.
GAO Y H, NIU J Q. The development and application of genetically engineered human serum albumin[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2025, 41(3): 415-419.
- [77] NIU J Q, GAO Y H, WANG G Q, et al. Rice-derived recombinant human serum albumin as an alternative to human plasma for patients with decompensated liver cirrhosis: a randomised, double-blind, positive-controlled and non-inferiority trial[J]. *Gut*, 2025, 74(9): 1476-1485.
- [78] CHEN Z, HE Y, SHI B, et al. Human serum albumin from recombinant DNA technology: challenges and strategies[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1830(12): 5515-5525.
- [79] BUCHACHER A, CURLING J M. Current manufacturing of human plasma immunoglobulin G[M]//JAGSCHIES G, LINDSKOG E, ŁĄCKI K, et al. *Biopharmaceutical processing*. Amsterdam: Elsevier, 2018: 857-876.
- [80] ZHANG J H, ZHAO Y S, CAO Y X, et al. Synthetic sRNA-based engineering of *Escherichia coli* for enhanced production of full-length immunoglobulin G[J]. *Biotechnology Journal*, 2020, 15(5): e1900363.
- [81] SHEN G M, GAO M, CAO Q, et al. The molecular basis of F IX deficiency in hemophilia B[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(5): 2762.
- [82] 宋政. 重组人凝血因子 IX 在鸡输卵管中的特异性表达[D]. 扬州: 扬州大学, 2014.
SONG Z. Chicken oviduct-specific expressing of recombinant human coagulation factor IX [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2014.
- [83] ABRAHAM M K, JOST E, HOHMANN J D, et al. A recombinant fusion construct between human serum albumin and NTPDase CD39 allows anti-inflammatory and anti-thrombotic coating of medical devices[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1504.
- [84] NILSEN J, AAEN K H, BENJAKUL S, et al. Enhanced plasma half-life and efficacy of engineered human albumin-fused GLP-1 despite enzymatic cleavage of its C-terminal end [J]. *Communications Biology*, 2025, 8: 810.
- [85] PAN M F, SUN Z Y, ZHANG Y H, et al. Aggregation-disruption-induced multi-scale mediating strategy for anticoagulation in blood-contacting devices[J]. *Advanced Materials*, 2024, 36(47): e2412701.
- [86] SANTAGOSTINO E, MARTINOWITZ U, LISSITCHKOV T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (r IX -FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial[J]. *Blood*, 2016, 127(14): 1761-1769.
- [87] CHEN X Y, LEE H F, ZARO J L, et al. Effects of receptor binding on plasma half-life of bifunctional transferrin fusion proteins[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2011, 8(2): 457-465.
- [88] PAN D, ROGERS S, MISRA S, et al. Erythromer (EM), a nanoscale bio-synthetic artificial red cell: proof of concept and *in vivo* efficacy results[J]. *Blood*, 2016, 128(22): 1027.
- [89] HICKMAN D A, PAWLOWSKI C L, SHEVITZ A, et al. Intravenous synthetic platelet (SynthoPlate) nanoconstructs reduce bleeding and improve 'golden hour' survival in a

- porcine model of traumatic arterial hemorrhage[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 3118.
- [90] WU M D, FENG K, LI Q H, et al. Glutaraldehyde-polymerized hemoglobin and tempol (PolyHb-tempol) has superoxide dismutase activity that can attenuate oxidative stress on endothelial cells induced by superoxide anion[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2018, 46(1): 47-55.
- [91] 杨代常. 利用水稻胚乳细胞作为生物反应器生产重组人血清白蛋白: CN200510019084.4[P]. 2007-01-17.
YANG D C. Production of recombinant human serum albumin using rice endosperm cells as a bioreactor : CN200510019084.4 [P]. 2007-01-17.
- [92] TORRES L, KRÜGER A, CSIBRA E, et al. Synthetic biology approaches to biological containment: pre-emptively tackling potential risks[J]. *Essays in Biochemistry*, 2016, 60(4): 393-410.
- [93] OU Y K, GUO S J. Safety risks and ethical governance of biomedical applications of synthetic biology[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023, 11: 1292029.
- [94] WANG G F, KONG Q Q, WANG D, et al. Ethical and social insights into synthetic biology: predicting research fronts in the post-COVID-19 era[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023, 11: 1085797.
- [95] 曾小美, 朱泽熙, 翁俊. 合成生物学产品商业化安全监管思考[J]. *生物工程学报*, 2024, 40(3): 758-772.
ZENG X M, ZHU Z X, WENG J. Reflections on the safety regulation of commercialization of synthetic biology products [J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2024, 40(3): 758-772.
- [96] 马诗雯, 王国豫. 如何应对合成生物学的不确定性——《合成生物学的监管: 生物砖, 生物朋克与生物企业》评介[J]. *科学与社会*, 2019, 9(3): 124-136.
MA S W, WANG G Y. How to compromise the uncertainty of synthetic Biology? A Review of Regulation of Synthetic Biology: Biobricks, Biopunks and Bioentrepreneurs[J]. *Science and Society*, 2019, 9(3): 124-136.
- [97] MATSUHIRA T, SAKAI H. Artificial oxygen carriers, from nanometer- to micrometer-sized particles, made of hemoglobin composites substituting for red blood cells[J]. *Particuology*, 2022, 64: 43-55.
- [98] BUTCHER J, KRISHNA R, MITRA R, et al. *De novo* design of all-atom biomolecular interactions with RFDiffusion3[EB/OL]. *bioRxiv*, 2025.09.18.676967. (2025-09-18) [2025-10-10]. <https://doi.org/10.1101/2025.09.18.676967>.
- [99] 潘陈梦笑, 刘天罡, 刘然. 构建链霉菌无细胞平台挖掘套索肽类天然产物[J]. *微生物学报*, 2022, 62(5): 1754-1768.
PAN C M X, LIU T G, LIU R. Developing a *Streptomyces*-based cell-free platform for discovery of lasso peptides[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(5): 1754-1768.
- [100] 顾宁, 盛静逸, 王强, 等. 心血管驱动的多器官关联研究模型: 研究进展与科学问题[J]. *科学通报*, 2025, 70(26): 4551-4559.
GU N, SHENG J Y, WANG Q, et al. Cardiovascular-driven multi-organ crosstalk: research platform, progress, and scientific frontiers[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2025, 70(26): 4551-4559.



通讯作者: 顾宁(1964—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 中国科学院院士, 南京市血管信息与健康工程医学重点实验室主任。研究方向为分子功能材料薄膜、纳米加工以及纳米材料制备、表征及其在生物医(药)学领域中的应用。
E-mail: guning@nju.edu.cn



共同通讯作者: 黄斌(1980—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师。研究方向为生物医学材料及诊疗应用。
E-mail: huangbinhb31@njmu.edu.cn



第一作者: 黄如平(2002—), 女, 硕士研究生。研究方向为细胞膜仿生材料的制备与应用。
E-mail: 18260480971@163.com