中国科学: 化学 2026 年 第 56 卷 第 9 期: 3002 ~ 3024
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述

DNA分子计算在临床诊疗中的应用

李柯樾[1], 乔思圆[1], 陈畅睿[1], 吴昊[1], 谢得洋[1], 张朝[1*], 张铭芷[2*]

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院分子医学研究院, 上海 200120
2. 中国科学院杭州医学研究所, 杭州 310000
*通讯作者, E-mail: chaozhang@sjtu.edu.cn; mingzhizhang715@163.com

收稿日期: 2026-04-01; 接受日期: 2026-05-26; 网络版发表日期: 2026-08-04
国家自然科学基金(编号: 22522406, 22474074)和浙江省博士后科研择优资助项目(编号: ZJ2025027)资助

摘要 DNA分子计算是一种新型的计算模式, 它能将临床诊断与靶向治疗的决策逻辑直接编译到以DNA为主导的可编程生化反应中, 在分子诊疗领域展现出巨大的应用潜力. 近年来, 随着DNA链置换反应、酶驱动反应网络、DNA纳米结构组装及CRISPR效应器等理论和技术的发展, DNA分子计算正从实验室概念验证走向临床转化. 在诊断领域, 基于逻辑门设计与信号放大策略, 该技术实现了对病原体、循环微小RNA (miRNA)和单核苷酸突变(SNV)的高灵敏度检测, 并推动便携化、床旁检测(POCT)平台的发展; 在治疗方面, DNA纳米机器人与逻辑门控药物释放策略为癌症及遗传病的精准治疗提供了新思路. 然而, DNA分子计算器件在体内稳定性、生物安全性、规模化生产与质量控制、临床标准化与监管路径等方面仍面临挑战. 本文将围绕DNA分子计算的方法学框架进行讨论, 系统回顾其在临床诊断与治疗中的代表性应用, 剖析现阶段面临的核心瓶颈, 并提出未来发展方向, 以期为领域研究与应用转化提供参考.

关键词 DNA分子计算, 分子智能, 智能液体活检, 靶向治疗, 临床转化

1 引言

精准医学的发展要求诊疗手段能够在分子水平实现对疾病相关信号的实时感知、精确识别与智能响应, 从而实现疾病的早期精准诊断与个性化治疗[1,2]. 尽管现代检测技术如链式聚合酶反应(PCR)、免疫学检测及测序技术得到广泛发展和普及, 但在实现多标志物联合分析的即时检测方面仍受到实验条件和检测成本等限制[3]. 对治疗而言, 现有的靶向策略大多依赖一种或多种生物标志物的简单识别, 对具有高度异质性、需要进行复杂分子信号处理的疾病类型仍缺乏精准的条件性判断, 导致药物的脱靶与副作用问题仍然突出[4].

分子计算为突破当前诊疗的技术局限提供了一种新思路. 该技术以DNA为基础计算单元, 基于碱基互补配对的特异性、序列杂交的可编程性与化学修饰的灵活性, 构建具有逻辑运算功能的分子电路, 在无计算机芯片支持的情况下执行信息处理与决策[5,6]. DNA分子计算最突出的优势在于其可直接参与体液中miRNA、mRNA、突变基因等核酸标志物的序列特异性识别与反应, 在分子层面完成信号识别、逻辑运算与输出反馈[7]. 与传统检测相比, 它能够依据诊断逻辑实现对多

引用格式: Li K, Qiao S, Chen C, Wu H, Xie D, Zhang C, Zhang M. DNA computing in clinical diagnosis and therapy. *Sci Sin Chim*, 2026, 56: 3002–3024, doi: 10.1360/SSC-2026-0075

© 2026 《中国科学》杂志社

标志物的联合判别, 提升复杂疾病分型准确性; 与传统靶向药相比, 它能作为智能分子开关, 仅在识别病灶特征组合时激活响应, 提高治疗特异性并降低脱靶效应.

近年来, DNA分子计算在临床诊疗领域的应用取得了一系列突破性进展. 使用DNA计算辅助的诊断方案将检测灵敏度提升至单分子水平, 实现疾病早期信号的精准捕捉与病原体的快速分型, 成功应用于体外诊断、肿瘤标志物检测及感染病原体识别等场景[8]; 此外, 基于DNA分子计算的智能药物递送系统可响应pH、酶、ATP或活性氧(ROS)等肿瘤微环境信号, 或光、热等外部刺激, 实现药物的靶向递送与可控释放[9]. 与此同时, 产业界也开始探索其产品化与临床转化, 例如, 基于成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)结合DNA分子计算的诊断平台已进入临床试验阶段[10,11].

基于此, 本文将系统综述DNA分子计算近期的主要方法学进展, 重点阐述其在临床诊断与治疗中的典型应用, 分析其在技术转化过程中面临的主要挑战以及展望未来的发展方向, 旨在为智能检验、智能诊疗领域的科研工作者与产业开发者提供系统性参考.

2 DNA分子计算的技术方法学进展

DNA分子计算的功能实现依赖于对核酸分子相互作用的精准设计与调控. 近年来, 其方法学在DNA链置换反应、酶驱动反应网络、DNA折纸与纳米结构及与CRISPR系统的融合等方向持续突破, 为临床诊疗场景的应用奠定了技术基础.

2.1 DNA链置换反应

DNA链置换反应是目前应用最广泛的DNA分子计算模式, 如图1a所示, 其基本原理是利用短链的立足点(toehold)区域引导外源DNA逐步置换原有链, 进而形成可预测的分子级逻辑运算[12,13]. 通过精确设计toehold长度与序列, 不仅能实现AND、OR、NOT等基本逻辑功能, 还可以构建层级较深的电路网络, 为复杂生物信号的解码提供工具[14]. 传统DNA链置换反应在多靶标并行运算时存在信号输出易重叠、编码能力有限的问题, 难以对靶标实现精准的分类与定量检测[15,16]. 针对上述局限, 近期开发的数字化DNA链置换反应(digital DNA strand displacement, DDSD)[17]简化了探针设计流程—针对单个靶标仅需1种编码探针, 大幅减少了所需寡核苷酸的种类, 由此提升了体系在复杂生物环境中的抗干扰能力, 可实现清晰的二元化乃至多类别信号输出(图1b). 在此基础上, 级联链置换反应(cascade DDSD)进一步拓展了运算复杂度, 其将前一反应释放的价态链作为后续反应的输入链, 可同时实现多达14种价态的并行运算, 最大价态编码可达25, 构建出多输入、多输出的复杂逻辑电路, 满足了疾病诊断中更高复杂度的分子计算需求. 此外, DNA可编程门阵列(DPGA)[18]构建了标准化的模块化链置换组件库, 研究人员无需定制化设计基础元件, 仅通过分子指令编程即能调用预先设计的逻辑门模块, 可快速搭建起针对特定生物医学需求的计算电路. 通过集成多层DPGA, 已成功实现包含30个逻辑门的大规模电路稳定运行, 有效缓解了传统DNA电路在规模与可扩展性方面的不足. 为提升DNA计算的智能化水平, 在智能分子信息处理领域, 基于激活型链置换基序构建的可学习分子神经网络, 可借助链置换反应完成训练数据的权重编码与记忆整合, 实现100位模式的自主分类, 为分子计算体系赋予监督学习能力(图1c)[19].

尽管DNA链置换反应在运算可编程性及智能信息处理等方面展现出诸多优势, 但仍存在一系列尚未解决的问题. 其反应速率本质上受DNA碱基配对热力学与扩散动力学共同限制, 存在天然上限, 常规的toehold介导的链置换反应速率在toehold长度为7~8个核苷酸时达到饱和[20], 而复杂生物环境中的分子拥挤效应会进一步降低反应速率, 难以达到临床POCT与体内快速响应的时效要求. Singh等[21]探索了使用人线粒体解旋酶Twinkle高效催化链置换的限速步骤的策略, 即toehold对接与分支迁移过程. 该酶可通过多个DNA结构域同时结合靶标链与入侵链, 缩短分子间空间距离, 将链置换速率提升了约6000倍. 另有研究通过点击化学对底物链与入侵链的toehold区域进行共价修饰, 两条链发生识别结合后可触发共价交联, 稳定链置换中间体并阻断逆向解离过程, 使链置换速率最高提升约1000倍, 但该策略在细胞裂解液等复杂生物体系中可能存在脱靶或引发副反应, 且反应效率易受核酸二级结构影响[22]. 除此之外, 向反应体系中引入阳离子聚合物, 可通过电荷中和削弱DNA链间负电排斥作用, 促进分子相互识别与结合, 加快链置换的启动效率. 然而, 阳离子聚合物会在DNA呼吸时促进DNA杂

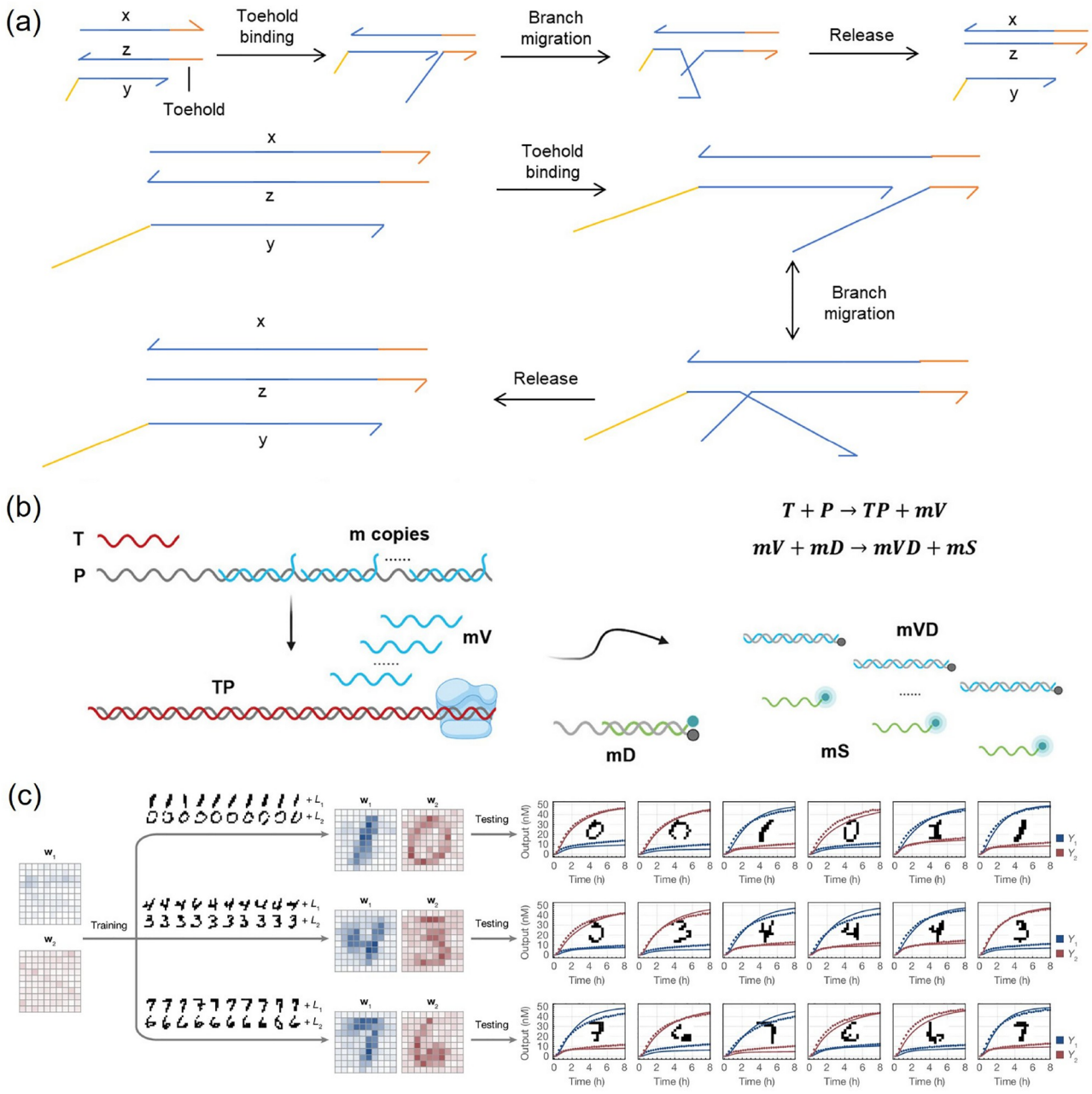


图 1 (网络版彩图) (a) DNA链置换反应的基本原理示意图[13]. (b) 基于数字DNA链置换(DDSD)的分子分类器原理示意图[17]. (c) 使用学习型神经网络对18个案例进行的100位模式分类示意图[19]

Figure 1 (Color online) (a) Schematic diagram of the basic principle of DNA strand displacement reaction [13]. (b) Schematic diagram of the digital DNA strand displacement (DDSD) based on molecular classifier [17]. (c) Schematic diagram of 100-bit pattern classification using a learning-based neural network [19].

交，加剧体系信号泄漏，进而降低检测信噪比与特异性[23,24].

同时，链置换反应中普遍存在的非特异性信号泄漏与串扰问题，在临床多靶标并行检测场景中会被进一步放大，影响低丰度标志物检测的信噪比与准确性，易引发临床诊断的假阳性结果[25]. 对此，可采用toehold隔离策略，将toehold结构域与分支迁移结构域拆分至不同的功能链，使toehold在无调控信号时保持

封闭, 仅在特异性触发下才被激活并启动链置换反应, 以此减少无触发状态下的非特异性反应. 但体系中额外加入的调控链会增加体系组分数量, 增加了体系的优化难度[26]. 从动力学调控角度出发, 还可在DNA双链末端引入富含GC的序列(GC钳位)以抑制信号泄漏. 泄漏主要源于双链末端的碱基解链. GC碱基对因具有更高的结合能, 可有效稳定双链末端结构、抑制末端解链, 进而阻断无toehold参与的非特异性链入侵[27,28]. 而聚合酶介导的链置换策略将输出序列预先封闭在双链结构中, 需要先通过toehold识别完成序列验证, 再由聚合酶从正确匹配的3′端启动延伸, 大幅提高泄漏所需的热力学能垒, 可在不扩大电路规模的条件下有效降低背景信号. 但在实际应用中, 聚合酶可能出现模板跳转或“轨道跳跃”的现象, 即使在无特异性输入的情况下, 仍可能触发非预期延伸, 引入微量残留泄漏[29].

2.2　酶驱动反应网络

酶驱动反应网络在DNA分子计算中起到信号放大与反应调控的作用, 进一步拓展了纯链置换反应在反应速率与功能多样性上的性能边界. 通过引入聚合酶、核酸酶或转录酶等生物酶, DNA电路可实现多样化的分子功能[30]. 其中, 聚合酶能够介导链延伸与信号扩增, 切口酶可实现特异性单链切割, 外切酶则作用于核酸末端完成片段剪切, 也可通过聚合酶与切口酶的协同作用构建出基于滚环扩增(RCA)[31]的DNA计算体系(图2a). 近年来, 新型工程化酶与简化三链结构逻辑门的联合应用, 更是将DNA分子计算的运算速度提升了一个数量级: 由Bst 3.0聚合酶驱动的多级电路可在数分钟内完成复杂逻辑运算, 同时降低信号泄漏与背景干扰(图2b)[32]; 外切酶III介导的电路重置机制, 让酶驱动逻辑门实现多次循环复用, 即便在平方根运算等复杂电路中也能稳定重复触发, 大幅提升了临床检测中的经济性与体系鲁棒性(图2c)[33]. 酶驱动反应体系还能构建出带有反馈调节的分子网络. 例如, Nie等[34]利用聚合酶的快速延伸作用与核酸酶的特异性切割功能, 开发出DNA交叉触发级联自放大电路. 如图2d所示, 该电路结合针对两种寡核苷酸靶标的可调模板, 构建了酶促驱动的正反馈放大网络, 两种靶标中任意一种被触发, 均可通过酶促级联反应实现二者的同步10^5~10^7倍扩增, 有效解决低丰度生物标志物难以检测的问题. 更为重要的是, 在临床场景中, 疾病发生发展、标志物表达、药物响应等过程具有特定的时序规律, 而非静态信号. 因此, 构建能够匹配体内动态过程、具备精准时间延迟与时序调控能力的分子网络, 为未来实现时序可控的分子诊断及精准给药提供了潜力[35]. 如图2(e)所示, Rong等[36]以等温DNA聚合酶(DNAP)为驱动, 实现了信号链释放延迟在10^0~10^2 min范围内的精准调控, 由此构建出具备时序精准控制能力的分子网络, 该网络可有效调控下游DNA反应、生成动态分子信号, 并实现对靶基因的多重检测. 而缺口酶驱动的动态链置换系统(NEDDS)与DNA同步器时序调控模块的研发[37], 进一步实现了时序逻辑锁存、可逆计数与并行逻辑同步, 使DNA电路具备类电子器件的时序记忆能力. 这些特性使得DNA分子计算系统更贴近生物机体的动态调控逻辑, 为其应用于体内诊疗场景奠定了基础. 综上, 时序控制为反应提供准确的时间窗口, 正反馈放大则确保在指定时间启动后能产生足够强的输出信号, 为构建具有时序精准性与高灵敏度的动态分子网络提供了可能.

酶驱动反应网络虽能提升反应效率与动力学性能, 但该体系可拓展性在网络层数增加时受限. 运算层级增多会增强逆向调控与资源竞争等非线性干扰, 导致复杂网络难以稳定运行[38,39]. 此外, 多数工程化酶虽能在37 ℃生理温度下保持催化活性, 却难以直接在细胞培养或体内环境中稳定发挥作用. 外源酶易被生物体系降解、稳定性不足, 且胞内环境复杂, pH与离子环境也可能影响酶活性[40,41]. 针对上述问题, 现有研究已开展多方向探索. Galas等[42]通过优化细胞培养基比例、镁离子浓度、二硫苏糖醇(DTT)添加量等缓冲体系条件, 可使酶驱动DNA网络在10%血清体系中稳定运行至少3天, 并保持良好的反应响应性. 硫代磷酸酯修饰通过将核酸骨架中磷酸二酯键的非桥氧原子替换为硫原子, 改变了核酶构象与酶识别位点, 以此提升其对内源酶的降解抗性[43]. 此外, 锁核酸(LNA)修饰可通过核糖环上的亚甲基桥将核糖锁定为刚性构象, 增强碱基堆积力与双链稳定性, 在提升核酶生物稳定性的同时增强其与靶标结合的特异性[44]. 一些非载体分子改造策略, 也能在保留酶催化活性的基础上提升胞内递送效率. 例如, 牵引序列通过与核酶形成双链结构发挥保护作用, 提升胞内递送效率并减少非特异性

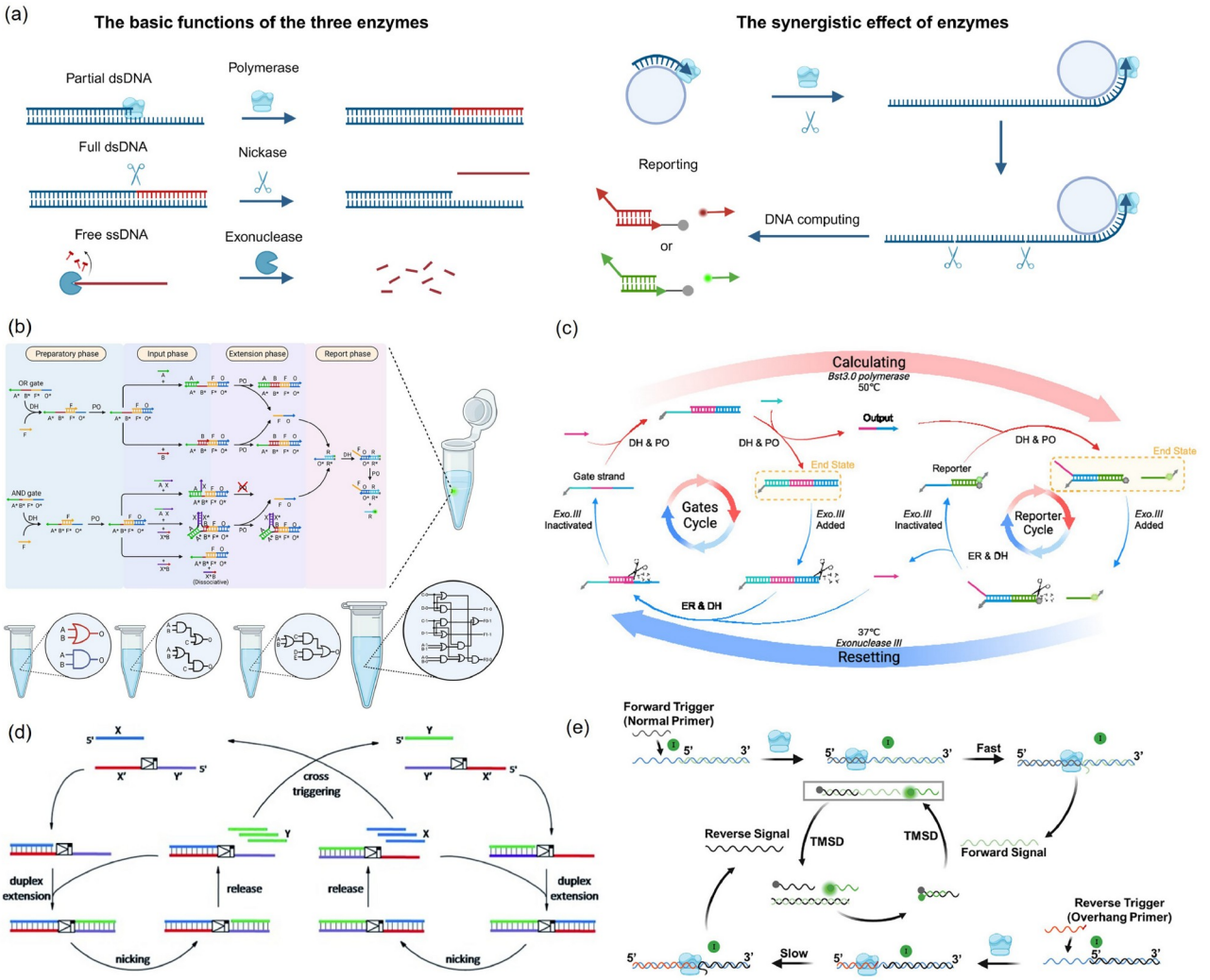


图 2 (网络版彩图) (a) 酶在反应网络中的作用形式以及协同作用原理图[30,31]. (b) Bst 3.0聚合酶驱动的基于三重结构的DNA逻辑电路示意图[32]. (c) 由核酸外切酶III介导的可重复使用的酶驱动DNA逻辑电路的工作原理[33]. (d) 交叉触发级联自放大人工生化电路原理示意图[34]. (e) 基于DNAP信号延迟的动态分子信号系统示意图[36]

Figure 2 (Color online) (a) Schematic diagram of the action forms and synergistic effects of the enzymes in the reaction network [30,31]. (b) Schematic diagram of Bst 3.0 polymerase-driven triplex structure-based DNA logic circuits [32]. (c) Working principle of the reusable enzyme-driven DNA logic circuit mediated by exonuclease III [33]. (d) Schematic diagram of the principle of the cross-triggered cascading self-amplification artificial biochemical circuit [34]. (e) Schematic diagram of a dynamic molecular signaling system by DNAP-based signal delay [36].

结合，进入胞内后可在靶标触发下解离并恢复酶活性[45]；DNA酶末端引入发夹结构，能够遮蔽内源酶识别位点，在维持催化构象的同时增强稳定性[46]. 类似地，引入光保护基团可暂时封闭催化活性区域，有效增强核酸分子在递送过程中的抗降解能力[47]. 而更为理想的策略是直接利用细胞内源性酶开展设计. 研究人员已构建出以内源APE1酶为动力的酶驱动DNA纳米马达，靶miRNA通过链置换激活DNA 步行器(DNA walker)，借助内源APE1的循环切割作用实现荧光信号放大，为活细胞内低丰度miRNA的高灵敏成像提供了新思路[48].

2.3 DNA折纸与纳米结构

DNA折纸技术是构建DNA纳米结构的主要组装策略之一，为DNA分子计算赋予了三维空间构建能力，使分子逻辑运算不再局限于自由扩散的液相反应，而

是能在固定空间中有序且稳定进行[49]. 该技术依托长链骨架DNA (scaffold DNA)与短链订书钉DNA (staple DNA)的互补配对作用, 可将核酸分子精准折叠为管状[50]、盒状[51]或片状等多样化三维结构. 在结构层面, DNA折纸可作为分子计算的支架, 借助其纳米尺度的空间定点排布能力, 将逻辑门、信号转换模块等计算元件进行精准定位与有序排布. 在自由扩散体系中, 计算元件通过随机碰撞发生反应, 整体反应速率较慢. 而DNA折纸通过将不同功能模块预设在相应区域, 能够有效提升局部分子浓度与反应效率, 同时结合DNA折纸的标准化元件设计, 可增强序列可复用性, 并维持多组并行反应的一致性与稳定性, 为复杂DNA计算网络的构建提供优势(图3a, b)[52,53]. 同时, 新型快速组装与等温自组装策略的开发大幅缩短了DNA纳米结构的制备周期, 使其更易于高效制备[54]. 在功能层面, DNA折纸具有可设计的多价结合位点, 既可在特定位点修饰荧光探针、金属颗粒或量子点, 将分子计算的逻辑输出转化为可视化信号(图3c)[55,56]; 也能搭载化疗药物、siRNA及功能蛋白等活性物质, 实现负载物的靶向富集与可控释放(图3d)[57,58]. 同时, 研究人员还将光响应、pH响应等调控模块引入DNA折纸结构, 实现了对分子计算通路的可逆开关调控, 赋予计算系统更强的动态调控能力[59]. 此外, 高阶DNA纳米结构的制备为多模块、大规模分子电路的构建提供了稳定支架, 推动DNA分子计算从简单逻辑门设计向集成化、智能化方向发展[60].

然而, DNA折纸在临床转化中仍存在一些局限性: 体内低镁离子浓度难以中和核酸骨架负电荷, 易造成折纸结构解离; 同时核酸酶介导的降解会使其半衰期远达不到临床应用需求[61]. 目前可通过聚乙二醇(PEG)涂层[62]、光交联[63]或酶促连接[64]等方式增强结构稳定性, 或采用脂质体封装隔绝核酸酶[65], 以此提升其抗降解能力. 此外, 折纸载体在胞内递送过程中仍面临双重难题: 非特异性摄取降低了靶向递送效率, 而内体逃逸困难则进一步限制了药物的有效释放[66]. 相关研究已通过在DNA折纸表面修饰叶酸、转铁蛋白等靶向配体提高递送特异性[67,68], 或采用细胞挤压法使折纸直接进入细胞质以促进内体逃逸[69]. 在规模化应用上, 高昂的制备成本仍是限制其临床转化的重要因素, 发展低成本规模化合成策略及体内原位组装思路, 有望为这一问题提供可行解决方案[70].

2.4　DNA-CRISPR融合系统

近年来, CRISPR系统与DNA分子计算的结合成为该领域的重要方法学突破, 融合后的体系既保留了CRISPR对靶标的高特异性识别, 又具备DNA分子计算强大的逻辑处理能力. CRISPR效应蛋白(如Cas12a、Cas13a)可通过向导RNA (gRNA)实现对靶标核酸序列的单碱基分辨级识别, 并在结合靶标后启动非特异性切割, 实现检测信号的高效放大[71,72]. 研究人员将这一特性与DNA链置换逻辑电路相结合, 开发出多种创新融合策略. Rodrigo等[73]基于CRISPR-Cas系统构建了无toehold双链DNA的等温链置换逻辑电路(图4a), 不仅能有效抑制非特异性杂交干扰, 还可精准区分单碱基差异的靶标序列. 同时, 利用DNA链置换电路的可编程性, 可对CRISPR系统活性实现逻辑调控. 例如通过在Cas12a gRNA的5′端延伸序列, 构建出可被链置换调控的SD-gRNA, 仅在特定触发分子存在时才能激活, 从而实现AND、OR等基础逻辑运算(图4b)[74].

此外, 二者的协同作用有助于提升DNA分子计算的识别精度与运算复杂度, 为构建高特异性、高灵敏度的检测平台提供了新思路[75]. 通过结构切换型DNA翻译器[76]等模块化设计, 非核酸信号也可被转化为CRISPR可识别的输入信号, 进一步拓展了分子计算的检测对象与应用场景(图4c). 在此基础上, 光控(图4d)[77]、pH控[78]等外部调控单元的引入, 可实现CRISPR激活与DNA链置换反应的时序协同调控, 有效提升整个运算过程的可控性与时序准确性.

尽管上述策略展现出良好的集成效果, 但在实际体系构建中仍存在一系列问题. 链置换反应与CRISPR酶促催化反应动力学速率不匹配, 易引发反应时序错乱; 此外, 链置换过程中的泄漏信号还会被CRISPR酶切活性放大, 进而增加假阳性风险. 对此可通过双向调控反应速率加以改善, 如对Cas蛋白设计点突变以减缓其切割速度[79], 对toehold区域进行LNA修饰以加快链杂交效率[80], 并结合碱基错配设计抑制非特异性链置换泄漏[81]. 对于无toehold的双链DNA电路, 由于仅依靠CRISPR解旋提供的自由能有限, 链置换速率普遍偏低, 可引入Phi29解旋酶[82]或单链结合蛋白(SSB protein)[83]辅助解旋, 为反应提供更强驱动力. 在临床转化层面, 该融合体系仍受限于CRISPR系统自身缺陷,

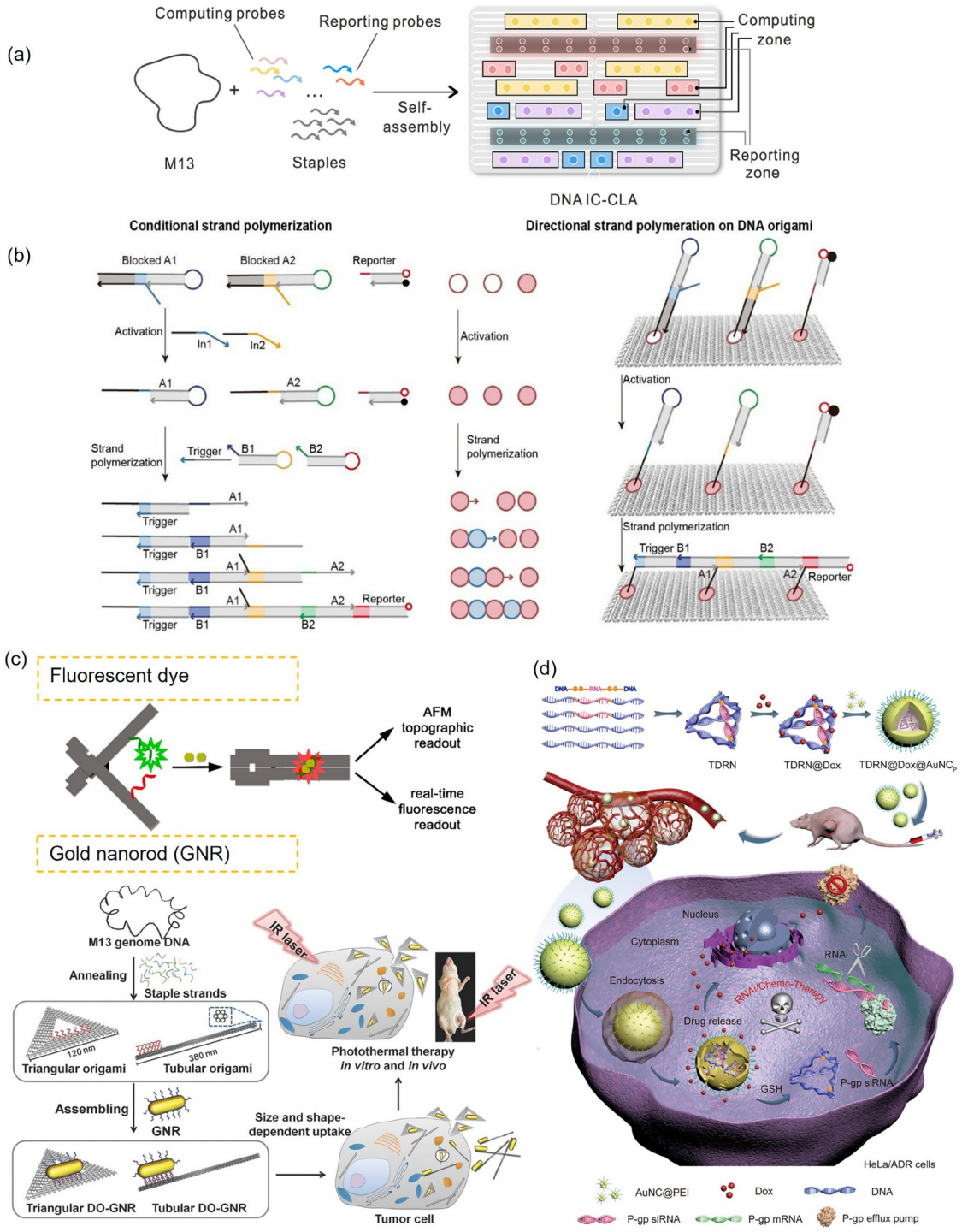


图 3 (网络版彩图) (a) 一种基于DNA集成电路的空间定位分类器示意图[52]. (b) 基于DNA折纸实现逻辑计算的定向链聚合原理图[53]. (c) 特定位点修饰荧光探针或金属颗粒实现分子计算逻辑输出可视化的示意图[55,56]. (d) 可编程四面体DNA-RNA纳米笼(TDRN)整合刺激响应性siRNA用于多功能药物共递送的示意图[58]

Figure 3 (Color online) (a) Schematic diagram of a spatially localized, DNA integrated circuits-based classifier (DNA IC-CLA) [52]. (b) Schematic diagram of directional strand polymerization on DNA origami to perform logic computing [53]. (c) Schematic diagram of visualizing logic output of molecular computing via site-specific modification of fluorescent probes or metal nanoparticles [55,56]. (d) Schematic diagram of programmable tetrahedral DNA-RNA nanocages (TDRN) woven with stimuli-responsive siRNA for multifunctional drug co-delivery [58].

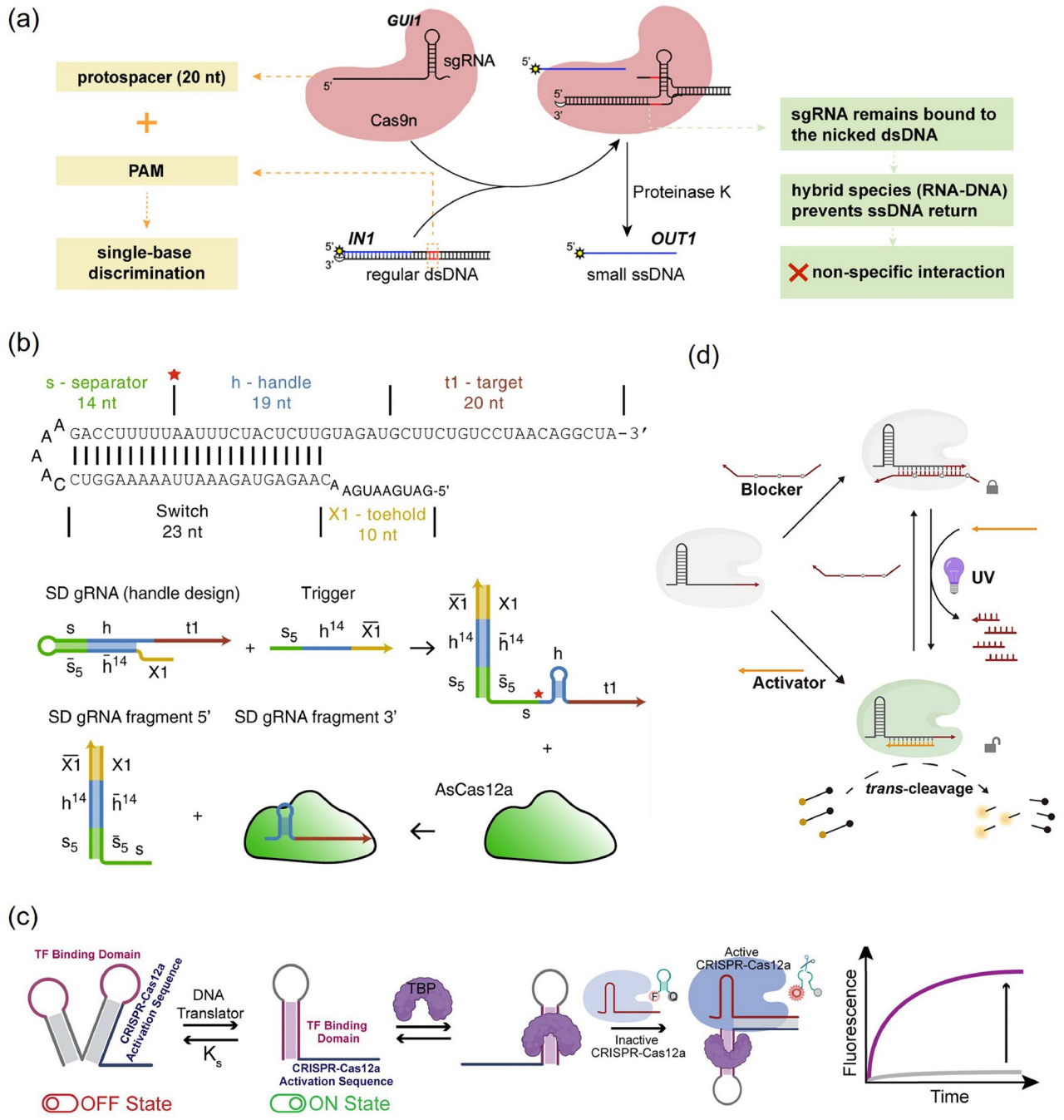


图 4　(网络版彩图) (a) CRISPR介导无toehold dsDNA链置换的原理图[73]. (b) SD gRNA链置换激活机制原理图[74]. (c) 结构切换型DNA翻译器原理图[76]. (d) 光控CRISPR-Cas12a与DNA链置换反应时序协同调控原理图[77]

Figure 4　(Color online) (a) Schematic diagram of the principle of CRISPR-mediated replacement of non-toehold dsDNA strands [73]. (b) Schematic diagram of the mechanism of SD gRNA strand displacement activation [74]. (c) Schematic diagram of the mechanism of structure-switching DNA translators [76]. (d) Schematic diagram of the principle of temporally synergistic regulation of CRISPR-Cas12a and DNA strand displacement via photocontrol [77].

如较高的脱靶风险与体内递送效率不足等问题[84]. 相关优化策略包括选用高保真Cas蛋白以降低脱靶效应[85], 以及尝试采用脂质纳米粒(LNP)、类病毒颗粒(VLP)等载体共递送Cas核糖核蛋白与链置换核酸模

块, 实现向病灶区域的精准递送.

综上, 以DNA链置换反应、酶驱动反应网络、DNA折纸与纳米结构, 以及DNA分子计算与CRISPR融合系统为代表, 各类DNA分子计算平台在方法学上均展现出突出优势. 该类体系以核酸序列作为识别、反应、结构组装与逻辑运算的统一载体, 可实现多种生物标志物检测在信号输出与反应动力学上的高度均一, 从而有效改善了传统检测因识别机制差异难以跨类别整合信息的问题[86]. 在生理环境中, 以DNA为主体材料的设计也赋予该体系良好的生物相容性, 一定程度上改善了传统合成探针与载体易降解、稳定性不足的问题[87]. 更重要的是, 这类体系可在纳米尺度对分子元件进行精准定位, 并将多种功能模块整合在核酸结构中, 从而提升在复杂生物环境中的抗干扰能力、检测灵敏度与特异性, 为疾病的精准诊疗提供可靠支撑[88,89].

3 DNA分子计算在临床诊断中的应用

DNA分子计算在分子识别、信号调控与逻辑运算层面已取得一系列方法学突破, 为推动其临床转化应用提供了重要支撑. 结合临床检测中已具备成熟的样本预处理、信号放大与结果读出体系, 这些标准化流程大多可与DNA分子计算体系相兼容, 使其能够直接适配临床常见样本类型. 与此同时, DNA分子计算凭借核酸序列的可编程性以及信号输出的精准性, 能够从多个层面满足临床诊断的关键需求: 在病原体快速检测中, 基于等温反应体系构建的DNA分子计算策略, 可在无需热循环设备的条件下完成病原体识别, 有效提升现场快速检测的便捷性与即时性[90]. 更为重要的是, 该策略仅需DNA元件就可实现前端靶标识别、信号转换与多靶标联合分析, 无需依赖测序仪、蛋白分析仪等多种大型专业检验设备开展复杂检测与结果判读, 仅需试纸条、紫外灯或酶标仪等简易设备便可实现结果读取; 在遗传与肿瘤标志物识别中, 凭借高特异性分子识别能力, 能够在复杂生物样本中实现低丰度靶标的精准捕获与灵敏判别, 为疾病早期筛查提供可靠手段[91]; 在多输入分子分类器构建中, 通过整合多靶标逻辑运算与信号输出, 可实现对多元生物信息的并行分析与自动判别, 为复杂疾病的精准分型与辅助诊断提供新思路[92]. 不同于测序、免疫分析等仅针对单一类型靶标的的检测手段, 核酸、蛋白等疾病标志物往往需要独立的检测方案及仪器平台, 对仪器设备和操作人员需求较高. DNA计算可实现在有限检测资源条件下对具有多靶标参数的复杂疾病实现一站式分析诊断, 具有可操作性强、耗时短等优势[93]. 然而, DNA计算策略在与临床检测的兼容性上也具有一定的局限性, 如在一些仅需单一靶标检测的高标准化大规模普筛(如新型冠状病毒、乙肝、HPV筛查等), 以及肝肾功能、电解质等常规生化检测中, DNA计算的多靶标综合分析优势被削弱, 其复杂的反应网络还易造成功能冗余, 甚至降低单靶标检测灵敏度, 故在此类场景中不推荐引入.

3.1 病原体快速检测

病原体的快速、精准检测是临床感染性疾病防控与早期干预的重要环节, 及时识别病原体类型并明确感染状态, 既能有效遏制病原体传播, 也能为临床精准用药提供重要依据[94,95]. DNA分子计算用于病原体快速检测的核心优势, 在于将对病原体核酸的高特异性识别与分子逻辑运算相结合, 能够高效完成靶标识别、信号传导与结果读取的连贯检测流程, 显著提升诊断的准确率与效率[96,97]. 新冠疫情期间, CRISPR与DNA分子计算联用的检测平台展现出重要的应用价值. 该类平台通过链置换反应实现靶标特异性识别, 并结合Cas酶的反式切割活性, 有效提升了检测灵敏度与响应速度. 例如, Chen等[98]开发了基于链置换增强的CRISPR-Cas13a检测体系(图5a), 借助DNA阻滞剂与靶RNA形成双链结构, 利用链置换放大SNV带来的热力学差异, 仅变异型病毒RNA可激活Cas13a产生信号, 实现了对病毒RNA的高灵敏定量检测与低丰度变异株精准区分. Myhrvold等[99]则基于RNA二级结构对Cas13活性的调控作用, 在CRISPR 核糖核酸(crRNA)上引入封闭序列, 构建出“封闭型Cas13”检测体系(图5b). 当crRNA与严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)靶标RNA完全互补时, 封闭链可被快速置换并激活检测信号; 而单碱基错配的变异序列则会抑制链置换进程, 无法产生有效响应, 从而有效提升检测特异性. 相较于传统PCR, 此类体系无需热循环仪器, 在恒温条件下即可获得接近PCR的检测效果, 更适用于POCT与资源受限场景. 目前相关诊断产品

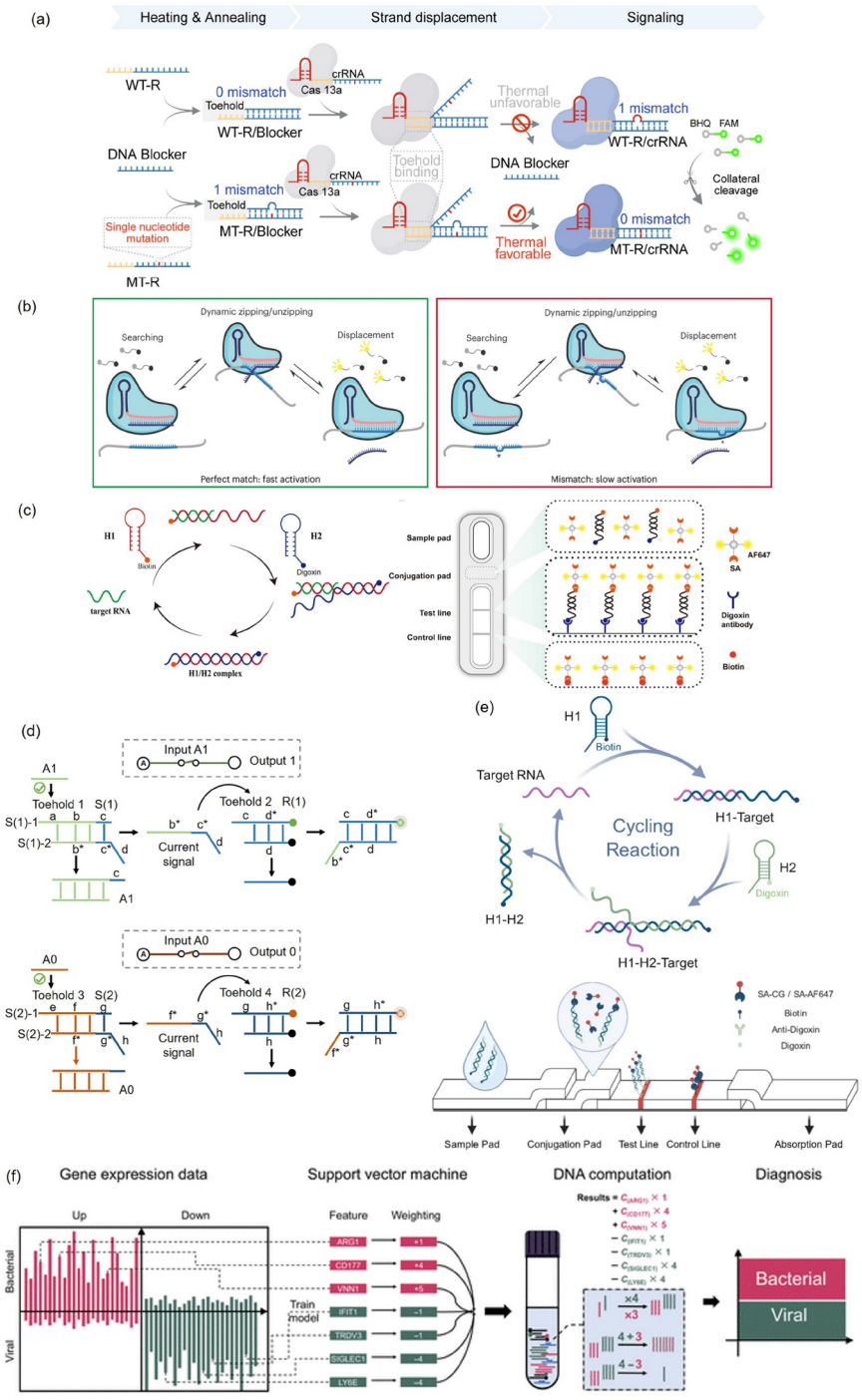


图 5　(网络版彩图) (a) 链置换增强CRISPR-Cas13a机制的原理图[98]. (b) 封闭型Cas13提高检测特异性的原理图[99]. (c) 基于催化DNA组装电路与免疫层析试纸条系统的流感病毒及呼吸道合胞病毒检测示意图[101]. (d) 基于分子开关构建的DNA逻辑电路用于SARS-CoV-2变异株荧光检测示意图[104]. (e) 基于催化发夹组装与胶体金免疫层析法的诺如病毒检测示意图[105]. (f) 基于DNA计算平台的急性呼吸道感染(ARI)病原学分类工作流程[110]

Figure 5　(Color online) (a) Schematic diagram of the mechanism principle of enhanced CRISPR-Cas13a through strand displacement [98]. (b) Schematic diagram of enhancing detection specificity by "occluded" Cas13 [99]. (c) Schematic diagram of the CHA-LFIA system for influenza viruses and RSV detection [101]. (d) Schematic diagram of fluorescence detection for SARS-CoV-2 variants using a DNA logic circuit based on molecular switches [104]. (e) Schematic diagram of catalytic hairpin assembly combined with colloidal gold immunochromatography assay for norovirus detection [105]. (f) Workflow of the classification of acute respiratory infections (ARI) etiology with the DNA computation platform [110].

已进入监管评估阶段，展现出良好的产业化与临床应用前景[100].

此外，在流感病毒[101]、HPV病毒[102]及耐药菌检测等方面，DNA分子计算技术同样表现出色. 在流感病毒检测中，研究人员基于催化DNA组装电路设计检测策略，实现了流感病毒的简便、快速与低成本检测(图5c)[101]；在HPV病毒检测中，依托“OR”逻辑门构建的多重传感系统, 整合RPA与分子逻辑判别机制, 可实现HPV16、HPV18等高危亚型的特异性识别[102]; 在耐药菌检测中，基于DNA分子计算的点突变判别回路, 能够直接识别耐药基因的关键突变位点，并通过AND、OR等逻辑运算自动输出菌株的耐药表型，无需测序即可完成快速判读[103]. 再结合临床检测中常见的低成本读出设备，可进一步将DNA计算结果转化为易于现场快速判读的可视化信号. 例如, 以SARS-CoV-2变异株的核酸序列为输入，构建分子开关型DNA逻辑电路，通过链置换反应完成序列识别与逻辑运算, 并输出对应荧光信号，最终通过便携式紫外灯照射即可实现可视化判读，10 min内完成多种变异株的快速筛查(图5d)[104]. 而以诺如病毒核酸序列为靶标构建的CHA计算电路，同样可通过靶标触发链置换循环实现信号放大，并将运算产物与临床通用的胶体金免疫层析试纸结合，直接通过观察试纸条显色完成结果判读(图5e)[105]. 此外，研究还设计了模块化DNA计算电路, 通过固定模块与柔性模块的组合实现多种病原体核酸的并行识别, 利用链置换循环反应完成信号放大, 并触发G-四链体DNA酶催化显色反应，最终通过直接观察溶液蓝绿色变化即可完成定性判读，检测限可达皮摩尔级，为资源受限地区的病原体POCT提供了经济高效的解决方案[106].

值得关注的是，DNA辅助的智能检测正朝着自动化、智能化方向突破. 临床病原体检测中, 传统检测手段往往依赖专业技术人员操作、检测周期长且通量有限，难以满足急诊、基层医疗等场景的快速诊断需求, 也在一定程度上制约了DNA分子计算技术的规模化临床转化. 因此, 通过自动化与智能化升级提升检测效率与应用普适性，已成为该领域发展的重要趋势[107,108]. 一方面，AI辅助优化的“Ouroborosyn-ssDNA”智能平台, 可借助机器学习算法实现多维度反应条件的最优匹配，通过智能调控酶比例、温度及离子浓度等关键参数，有效突破了传统人工试错效率低、条件难以精准匹配的局限，显著提升了长链ssDNA的合成效率与结构稳定性，体现了AI通过数据驱动与智能决策提升体系可控性与智能化水平的重要价值. 其合成的长ssDNA可用于DNA折纸结构构建, 并进一步集成CRISPR-Cas9与荧光报告系统，实现对宫颈癌细胞的精准识别与原位成像诊断[109]. 另一方面，Ma等[110]开发的自动化DNA计算平台通过整合样本前处理、靶标识别、信号放大与结果判读等全流程模块, 实现了检测过程的一体化操作, 有效降低了对专业技术人员与高端实验设备的依赖，优化了临床急诊场景下的诊断工作流程(图5f). 该平台仅需1 mL血液样本，即可在4 h内完成急性呼吸道感染(包含病毒、细菌感染)的快速病因诊断，准确率达86%以上，大幅缩短了检测周期，减少了人为误差与样本污染风险, 有效改善了传统分子诊断技术操作烦琐、耗时较长、难以现场化应用的临床转化困境，为急诊场景的产业化应用提供了关键技术支撑.

3.2 遗传与肿瘤标志物识别

识别遗传与肿瘤标志物是实现精准医学的关键环节，遗传与肿瘤标志物的表达水平、突变类型直接关联疾病的发生、发展、治疗及预后，是疾病早期筛查、精准分型、个体化治疗方案制定及疗效评估的核心依据，而DNA分子计算凭借对核酸分子的精准分辨能力，可实现对低丰度、高异质性标志物的高效捕捉[111,112]. 在miRNA检测领域, DNA分子计算依托可编程链置换反应与高效信号放大机制，有效改善了传统检测方法灵敏度不足、抗干扰能力较弱等问题，近年来取得了多项方法学进展[113]. Rondelez等[91]构建了低背景DNA分子电路(图6a), 通过转换模板(cT)、自催化模板(aT)、假模板(pT)与报告模板(rT)的协同作用，结合泄漏吸收机制抑制非特异性扩增，实现了对let-7a的精准识别与定量, 检测限低至1 fM. 另有研究将双链特异性核酸酶(DSN)驱动的DNA walker与优化的催化发夹组装(CHA)相结合, 构建出双循环信号放大体系(图6b), 可对miR-21、miR-141等肿瘤相关miRNA实现超灵敏检测, 检测限低至2.95 amol, 且在1%人血清及肿瘤细胞样本中仍保持稳定性能[114], 为临床miRNA定量检测提供了新型技术方案.

在SNV检测领域，DNA分子计算技术通过优化探针结构与调控链置换动力学，实现了单碱基分辨率的

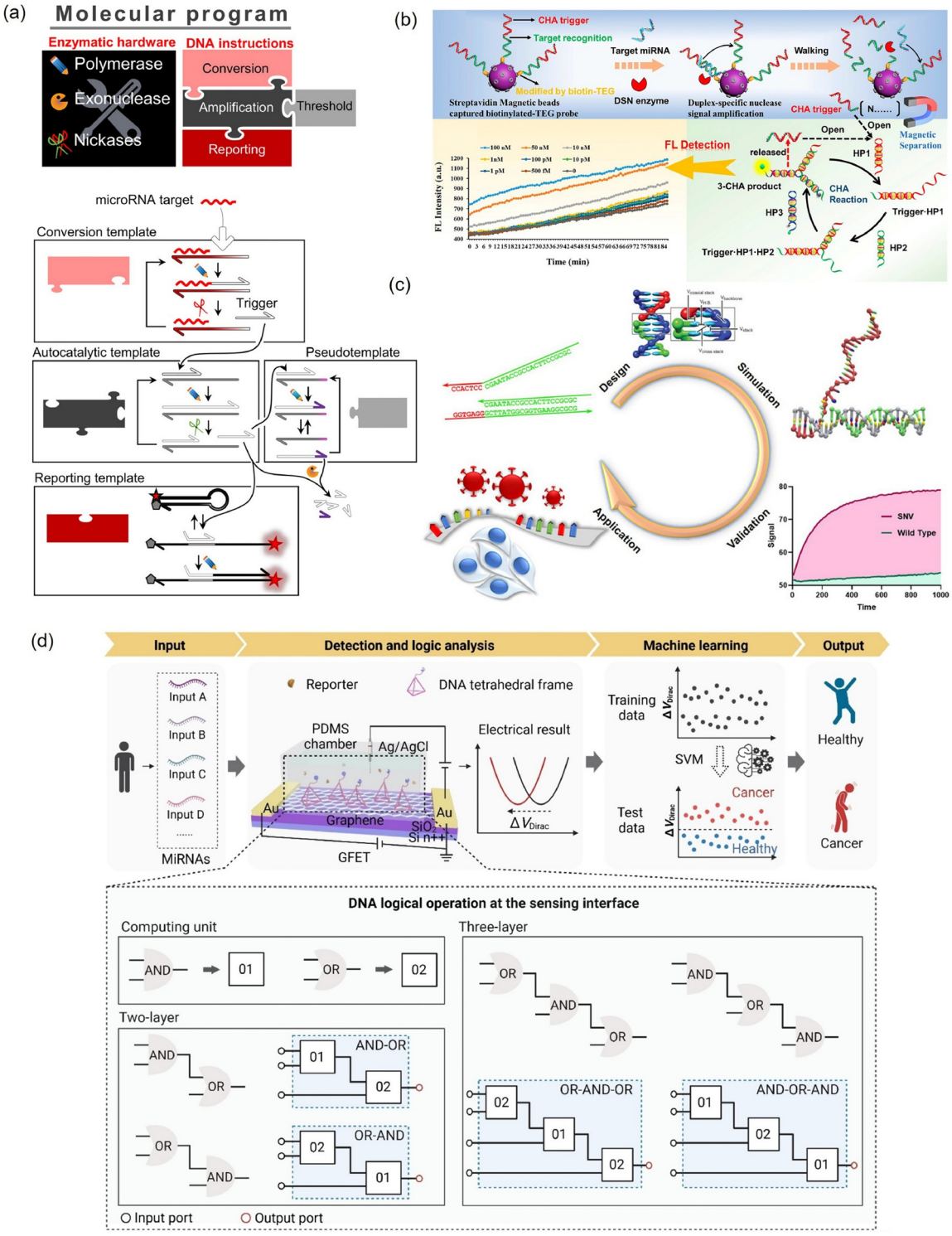


图 6　(网络版彩图) (a) 低背景分子电路构建的原理示意图[91]. (b) DSN驱动的DNA walker与改进CHA组合用于miRNA检测示意图[114]. (c) 基于分子动力学模拟的TMSD探针设计用于SNV检测[116]. (d) 用于癌症诊断的TDMC平台示意图[120]

Figure 6　(Color online) (a) Schematic diagram of the construction of low-background molecular circuits [91]. (b) Schematic of the combination of a duplex-specific nuclease (DSN)-driven DNA walker with improved catalytic hairpin assembly for miRNA detection [114]. (c) MD Simulation-guided TMSD probe design for SNVs detection [116]. (d) Schematic diagram of the TDMC platform for cancer diagnosis [120].

精准识别，有效改善了低丰度突变检测难、特异性不足的现状. Li等[115]开发了LNA修饰的智能DNA计算电路，将LNA嵌入探针关键位点，利用其刚性结构提升探针的杂交稳定性与错配区分能力，对*KRAS*-G12C等癌症关键突变基因的检测限低至0.19 fM, 体系同时具备高灵敏度与良好抗干扰性. Su等[116]利用oxDNA分子动力学模拟优化toehold序列与链置换探针(图6c), 成功区分*EGFR*-L858R、*KRAS*-G12R等9种肿瘤及病毒相关SNV的突变型与野生型; 结合探针-sink体系后, 可实现低至0.1%变异等位基因频率的检测，能够满足临床液体活检的实际需求.

同时，多输入逻辑电路可整合多种肿瘤相关miRNA信号, 通过识别特征表达谱实现癌症分型与风险评估. 例如, Wu等[117]构建了基于DNA三角棱柱的“AND”逻辑门纳米机器(图6d)，以三阴性乳腺癌中高表达的miR-21、miR-155、miR-10b为输入，通过toehold链置换反应释放触发链并激活CHA级联放大，仅当三种miRNA同时存在时产生荧光响应，成功区分了MDA-MB-231 (三种miRNA均高表达)、MCF-7 (仅miR-21高表达)与MCF-10A (三种miRNA均低表达)三种细胞系. Huang[118]则进一步构建了集成“AND/OR”双逻辑模式的DNA纳米球平台，以内源性ATP为动力驱动信号放大, 不仅可精准区分MCF-7、HeLa、A549等多种癌细胞系, 还实现了小鼠体内肿瘤类型的原位识别. 近年来，多输入逻辑电路在集成化与精准化方向持续发展. 研究人员构建的局部化DNA逻辑电路(LDC)[119], 将Y型“AND”门逻辑模块与三级发夹放大模块集成于DNA四面体，仅当miR-21与FEN1双肿瘤标志物共表达时启动级联反应，可有效区分肿瘤细胞与正常细胞并实现体内肿瘤成像，为早期诊断提供了可视化手段. 此外，晶体管基DNA分子计算(TDMC)平台[120]可在单个晶体管上完成多miRNA同步检测与复杂逻辑运算, 检测限低至2×10^{-16} M, 在62例肝细胞癌血清样本中实现了98.4%的诊断准确率，适配临床精准诊疗需求.

3.3 多输入分子分类器构建

多输入分子分类器进一步拓展了DNA分子计算在复杂疾病诊断中的应用. 这类系统能够接收多个分子信号输入，经预设逻辑运算直接输出“阳性/阴性”或“类型A/类型B”等数字化诊断结果, 在癌症诊断、药物敏感性预测以及复杂病理状态的分子判别等场景中展现出良好应用前景[7]. 在癌症诊断中, 多输入DNA分子分类器的核心突破在于对多标志物信号的精准整合, 弥补了单一标志物检测可靠性不足的问题. 其中，“赢家通吃(winner-take-all，WTA)”策略作为近年来DNA分子计算用于肿瘤检测领域的热门技术，凭借高效的信号竞争与筛选机制，为多输入分类器设计提供了重要思路. 基于该策略，研究人员已构建出多种DNA分子分类系统，实现肿瘤的精准判别. 如图7a所示, Zhang等[121]选取miR-148a-3p、miR-182-5p等4种肺癌相关miRNA作为输入，采用线性分类逻辑，通过加权运算整合多组信号，最终输出占优加权和对应的荧光信号(6-羧基荧光素(FAM)信号对应肺癌阳性、罗丹明X (ROX)信号对应健康阴性), 实现二元诊断. 此外, 空间定位型DNA集成电路分类器以DNA折纸为支架, 对计算模块进行定点组装，构建出类神经形态的分子逻辑运算体系. 相较于传统自由扩散DNA电路，其运算速度与效率显著提升，可在约3 h内完成临床样本的癌症诊断[52]. Tang等[122]则采用非线性分类逻辑，优化多靶点识别模块与信号协同机制，突破了线性模型在高异质性肿瘤分析中的局限，实现对腺癌、导管和小叶肿瘤、鳞状细胞癌三种病理类型的精准判别(图7b).

在药物敏感性预测方面，DNA分子计算多输入分类器进一步实现了从疾病诊断到个体化诊疗的延伸. 研究人员利用连接酶依赖反应(LDR) (图7c), 将多位点基因等位信息转化为可被计算系统识别的标准化输入，通过逻辑运算完成对复杂遗传图谱的数字化解读[123]. 该系统可精准区分*CYP2C19*基因相关的四类药物代谢表型，还可通过重编程适配*DPYD*、*TPMT*等多种药物基因组学靶点，既能用于硫嘌呤类药物的剂量指导, 也能通过多基因风险评分(PRS)实现胰腺癌高危人群筛查, 为精准医疗提供了实用工具. 在复杂病理状态判别与异质信号整合方面，通用型分子转换技术有效解决了不同类型标志物难以直接整合的问题. Zhou等[86]研发的DNA四面体分子转换器，可将蛋白质、miRNA、cfDNA等多种生物信号统一转换为标准化DNA序列，使反应速率变异系数由83%降至9%，实现了动力学信号均一化(图7d). 结合“AND、OR、NOT”等基础逻辑门进行信号整合，该平台仅需两种标志物即可有效区分前列腺癌、前列腺增生与健康样本，提升了复杂病理状态判别的效率与准确性.

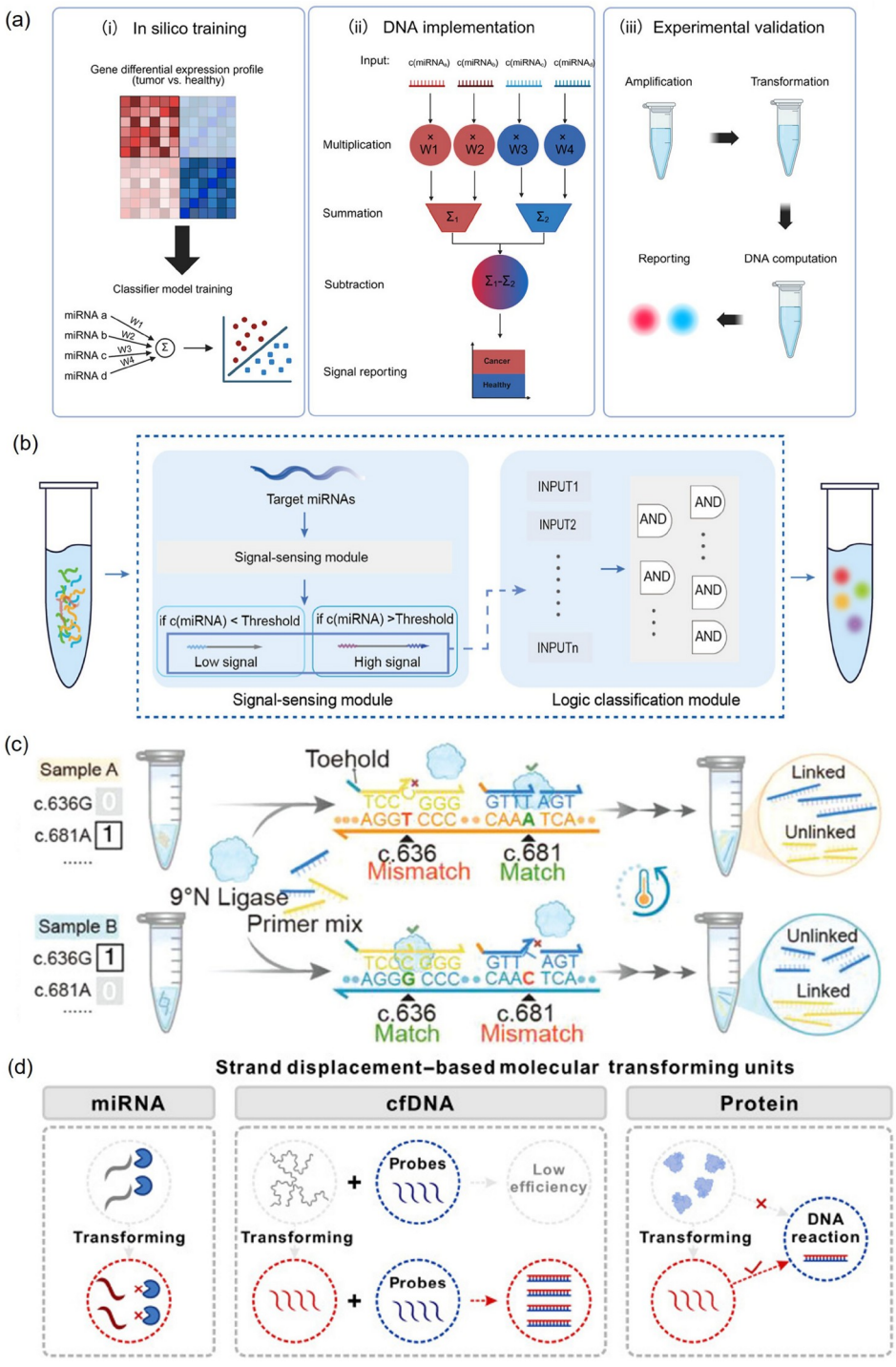


图 7　(网络版彩图) (a) 基于DNA计算的线性分类器的用于非小细胞肺癌(NSCLC)诊断示意图[121]. (b) 基于DNA逻辑电路的非线性分类器的疾病诊断原理图[122]. (c) 连接酶依赖性反应示意图[123]. (d) DNA四面体分子转换器将异质生物标志物转化为统一22nt DNA输入的示意图[86]

Figure 7　(Color online) (a) Schematic diagram of the linear classifier based on DNA computing for non-small-cell lung cancer (NSCLC) diagnosis [121]. (b) Schematic diagram of disease diagnosis based on DNA logic circuits for nonlinear classifier [122]. (c) Schematic illustration of ligase-dependent reaction [123]. (d) Schematic illustration of a DNA tetrahedral molecular converter converting heterogeneous biomarkers into a unified 22-nt DNA input [86].

4 DNA分子计算在临床治疗中的应用

除了在临床诊断领域的突破，DNA分子计算在智能干预与精准治疗方面也展现出重要应用价值. 与诊断环节侧重分子识别和信号输出不同，治疗场景对体系的时空可控性、病灶特异性与生物信号响应能力提出了更为严格的要求，这也是传统药物递送系统面临的主要限制. DNA分子计算能够直接响应疾病微环境中的生物信号, 并将其转化为可控的治疗执行指令, 在不依赖外部设备与人工操作的前提下自主完成病灶识别与靶向干预，推动传统给药模式向智能响应式治疗发展[124,125]. 其核心思路是通过逻辑门控的方式实现对药物释放的精确调控，为疾病的精准治疗提供新的策略与方法.

4.1 逻辑门控药物释放系统

逻辑门控药物释放系统多以DNA折纸或纳米结构为载体，核心是将生物标志物信号转化为逻辑触发条件, 实现药物的精准可控释放[126,127]. 系统通常将药物包裹在DNA载体内部，并在载体表面修饰可响应生物信号的“分子锁”；仅当靶细胞出现特定信号组合并满足逻辑门条件时，分子锁才会解开、载体结构解离并释放药物，在提高治疗效果的同时减少脱靶毒性[128]. 例如，Dietz等[129]构建了抗原组合触发的AND型逻辑门控药物释放系统(图8a)，仅在两种靶标抗原同时存在时才释放药物，可通过多抗原信号精确识别目标细胞. 刺激响应型DNA折纸凭借精准的结构调控能力, 成为逻辑门控递送的重要载体, 它能够响应微环境或特异性标志物发生构象变化，是当前该领域的研究热点[130]. 如图8b所示，Linko等[131]设计了一种带有“pH锁存器”的铰链式DNA折纸纳米胶囊，该胶囊可通过环境pH变化实现可逆开合：高pH下锁存器打开，便于药物装载; 低pH下锁存形成三链DNA结构使胶囊闭合，且胶囊开合的pH阈值可灵活调控. 这种pH触发的可逆结构实现了对药物包载与释放的精准调控，进一步增强了逻辑门控递送系统的灵活性与靶向性.

除了pH响应体系外, 酶响应型DNA折纸同样具备精准的调控能力，可利用病灶微环境中高表达的特征酶作为逻辑触发信号，实现药物靶向释放[132]. 研究人员将修饰有血管内皮生长因子(VEGF)适配体(Ap)的矩形DNA折纸片，通过基质金属蛋白酶(MMP)底物肽链与抗VEGF抗体(aV)偶联. 该系统凭借Ap与aV的双重靶向作用富集于脉络膜新生血管(CNV)病灶，仅病灶处高表达的MMP切割肽接头后释放抗体, 与适配体协同阻断VEGF活性; 与此同时, 裸露的DNA折纸还能高效清除病灶处过量的ROS，在显著增强治疗效果的同时降低脱靶毒性(图8c). 该折纸体系可在CNV小鼠眼内病灶处稳定停留, 半衰期可达15 h, 远长于未修饰的裸DNA折纸. 于玻璃体注射后24 h采集血液样本进行检测，血常规及生化指标均显示正常，表明该折纸体系的体内毒性较低[133].

在炎症治疗方面, 研究者构建了APE1酶响应的逻辑门控递送系统, 以肠道炎症细胞中APE1的胞质移位作为输入信号, 当该信号触发时, 解锁载体并释放靶向肿瘤坏死因子α (TNF-α)和整合素α4的siRNA (图8d). 该系统在DSS诱导的小鼠溃疡性结肠炎模型中表现出优异的治疗效果，实现100%小鼠存活率，且对肠道菌群无明显干扰[134]. 此外, Ding等[135]在DNA折纸表面精准组装多功能酶催化纳米颗粒，以肿瘤微环境中异常的葡萄糖与谷胱甘肽作为双重逻辑输入，通过级联催化增强化学动力学治疗效果，同时激活机体抗肿瘤免疫. 该系统在小鼠模型中表现出高效肿瘤靶向性，肿瘤抑制率超过98%，有力证实了逻辑门控策略在肿瘤治疗动物实验中的有效性，为其向临床转化提供了实验依据.

4.2 DNA纳米机器人

DNA纳米机器人是DNA分子计算与纳米技术深度融合的前沿治疗工具[136]. 这类机器人可通过在表面修饰适配体、抗体等靶向分子，精准识别靶细胞表面特异性受体(图9a)[137]，同时内部集成逻辑运算模块与药物负载区域，能够按照预设的逻辑程序响应生物信号，进而实现药物的精准可控释放[138]. 近年来，随着DNA构象编程、适配体定向修饰等关键技术的发展，DNA纳米机器人的靶向精度、响应速度与临床适配性等方面得到了明显提升. 例如，Li等[139]构建了逻辑门控智能DNA纳米机器人(Gi-DR), 该机器人通过表面修饰的转铁蛋白受体(TfR)适配体实现肿瘤靶向富集, 内部搭载G-四链体与异源二聚体i-motif模块，构成以肿瘤微环境高浓度K^+及溶酶体酸性H^+为双重输入的YES-AND逻辑电路，并负载适配体药物偶联物(LDCs). 如图9b所示，该机器人进入体内并经逻辑运

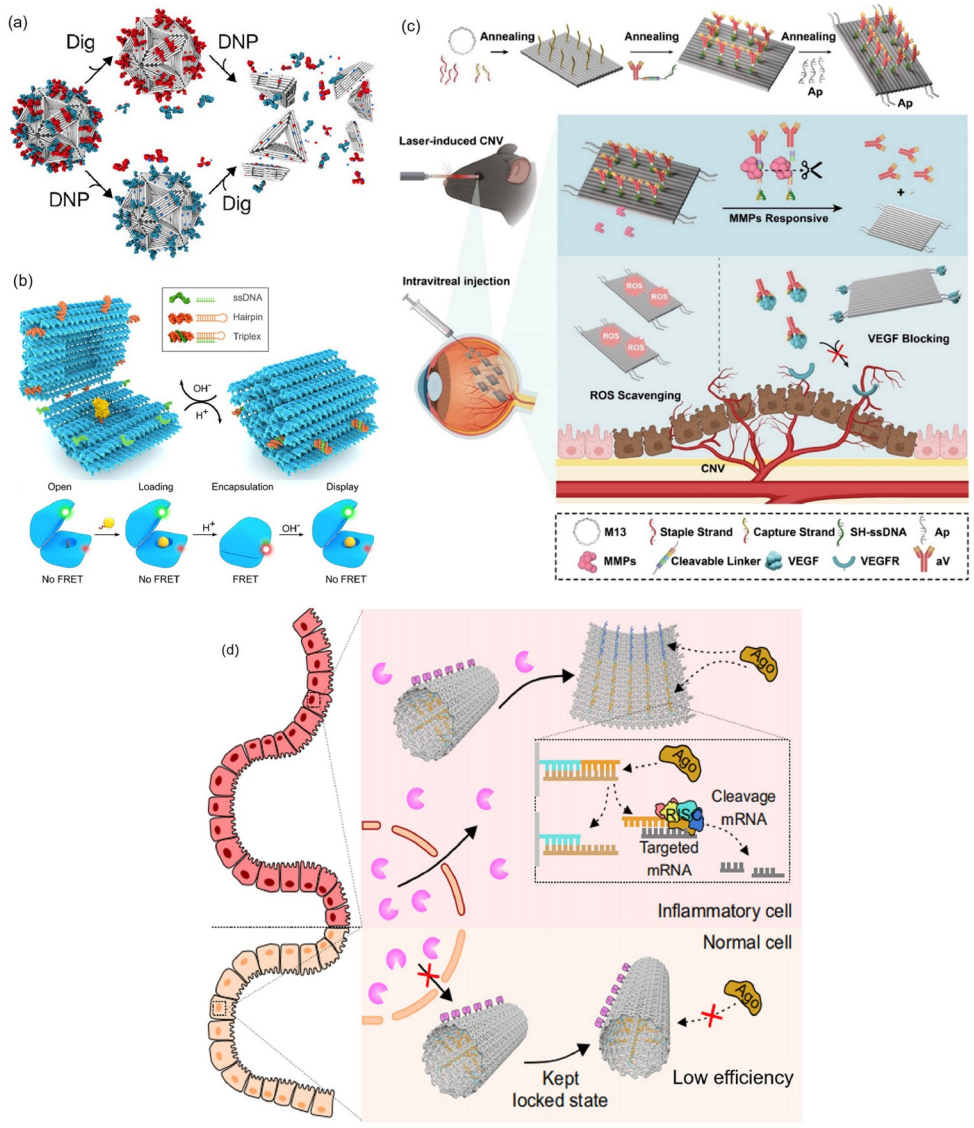


图 8　(网络版彩图) (a) 双重抗原触发DNA壳“AND”逻辑门控解体示意图[129]. (b) pH响应型DNA折纸纳米胶囊的设计与功能示意图[131]. (c) MMP响应型VEGF适配体/抗VEGF抗体修饰矩形DNA折纸平台用于CNV靶向联合治疗的示意图[133]. (d) APE1转位触发DNA折纸纳米装置解锁并选择性暴露siRNA的示意图[134]

Figure 8　(Color online) (a) Schematic diagram of dual-antigen-triggered DNA shell “AND” logic gate-controlled disintegration [129]. (b) Schematic diagram of the design and function of pH-responsive DNA origami nanocapsules [131]. (c) Schematic illustration of an MMP-responsive VEGF aptamer/Anti-VEGF antibody-modified rectangular DNA origami platform for CNV-targeted combination therapy [133]. (d) Schematic illustration of an APE1 translocation-triggered DNA origami nanodevice unlocking and selectively exposing siRNA [134].

算激活后, 可靶向穿透肿瘤细胞膜进入溶酶体, 随后在溶酶体酸性环境中原位自组装为纳米条带, 在干扰溶酶体功能的同时触发药物高效释放, 从而精准杀伤肿瘤细胞. 在小鼠肿瘤模型中, 该体系对肿瘤生长的抑制率接近90%. Gi-DR经尾静脉给药后1 h即可在肿瘤部位快速富集, 4 h达到聚集峰值, 且在肿瘤组织中可稳定滞留超过24 h, 同时在心、肝、脾、肺、肾等主要脏器无明显非特异性蓄积, 具备良好的生物安全性.

此外, Ding等[140]构建了靶向肿瘤的精准治疗系统, 将凝血酶包裹于DNA纳米机器人内部, 并以表面修饰的适配体作为靶向识别元件. 当纳米机器人抵达肿瘤部位后, 肿瘤细胞表面核仁素与适配体特异性结合, 触发机器人构象改变、结构解离并释放凝血酶; 凝血酶在肿瘤血管内诱导血栓形成, 从而阻断肿瘤的

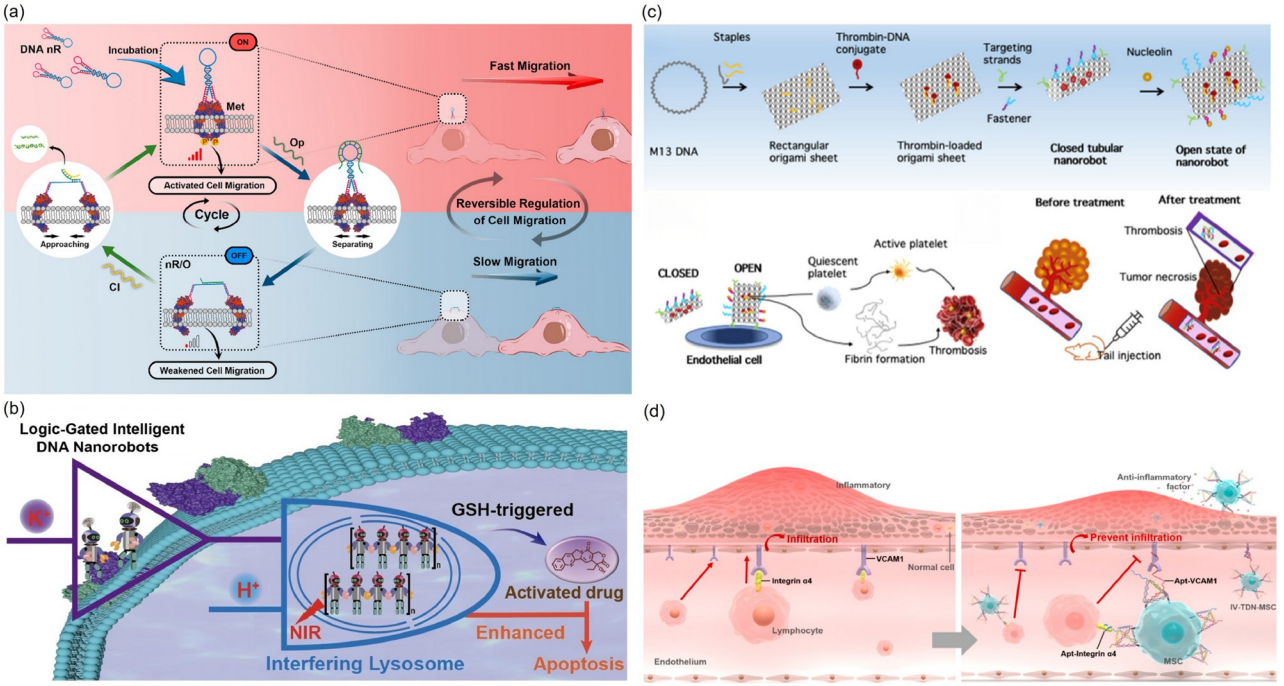


图 9 (网络版彩图) (a) 可逆构象转换型DNA纳米机器人调控细胞膜Met受体二聚化及细胞迁移的示意图[137]. (b) 逻辑门控型DNA纳米机器人用于细胞溶酶体干扰及增强治疗方面的原理图[139]. (c) 凝血酶负载DNA纳米机器人构建及其靶向肿瘤血管栓塞治疗机制示意图[140]. (d) DNA纳米机器人用于治疗炎症性肠病的应用示意图[143]

Figure 9 (Color online) (a) Schematic illustration of a reversible conformation-switching DNA nanorobot regulating the dimerization of cell membrane Met receptors and cell migration [137]. (b) Schematic diagram of logic-gated DNA nanorobots for cellular lysosomal interference and enhanced therapeutics [139]. (c) Schematic illustration of the construction of thrombin-loaded DNA nanorobots and the mechanism of their targeted tumor vascular embolization therapy [140]. (d) Schematic diagram of the application of DNA nanorobots for treating IBD [143].

营养与氧气供应, 最终导致肿瘤细胞坏死(图9c). 相关研究验证了该系统对多种肿瘤的治疗效果, 其中在黑色素瘤小鼠模型中, 8只小鼠中有3只实现了肿瘤完全消退, 且该系统能显著降低肝转移的发生率, 展现出优异的抗肿瘤效果. 该纳米机器人经静脉给药后可靶向富集于肿瘤组织, 并在注射后8 h达到峰值. 给药初期, 游离机器人在肝脏富集, 推测被单核吞噬细胞系统识别捕获; 随时间推移, 肝脏信号逐步衰减, 表明游离组分可被逐步降解, 最终在给药24 h内实现体内有效清除.

可变形DNA纳米机器人的研发, 进一步拓展了DNA纳米机器人的应用场景. 研究人员近期开发的可重构DNA纳米机器人, 创新性地将能量以分子机械应变的形式存储于DNA结构内部, 实现无需外部供能的自主运行; 其搭载的互联双态DNA单元网络, 可实现多状态扩展与复杂逻辑运算, 能够灵活响应复杂生物环境中的信号变化. 该可重构纳米机器人有望在肿瘤微环境等复杂生物场景中完成精准变形与药物时序释放, 为复杂疾病的靶向治疗提供了新路径[141].

除肿瘤治疗外, DNA纳米机器人的应用还拓展至炎症相关疾病领域. 针对中性粒细胞驱动的脓毒症, Lin等[142]设计了修饰*N*-乙酰脯氨酰甘氨酰脯氨酸(Ac-PGP)肽段的DNA纳米机器人, 该肽段可特异性结合中性粒细胞膜表面的C-X-C基序趋化因子受体2(CXCR2)受体, 赋予机器人精准的炎症靶向能力. 该机器人能够在体内靶向结合中性粒细胞, 并随其聚集到炎症部位, 通过调控中性粒细胞的细胞周期、氧化应激及炎症反应等过程, 有效减轻脓毒症引发的组织损伤. 此外, Jiao等[143]构建了DNA纳米机器人与间充质干细胞联合治疗体系, 为炎症性肠病(IBD)的治疗提供了创新策略. 如图9d所示, 体系中的纳米机器人以四面体DNA为骨架, 装配整合素α4与VCAM1适配体, 通过双向抑制整合素与对应配体的识别, 抑制淋巴细胞向炎症部位浸润以减轻局部炎症反应; 同时诱导间充质

干细胞向炎症部位归巢，充分发挥其免疫调节与组织修复功能, 为IBD临床联合治疗提供了新方法.

5 临床转化面临的问题与挑战

尽管DNA分子计算在临床诊疗领域展现出巨大潜力, 但其临床转化仍面临一系列挑战, 主要集中在体内稳定性、安全性、规模化生产及监管体系四个方面.

(1) 临床样本(如血液、唾液)中含有大量蛋白质、脂质、金属离子及内源性核酸酶，这些物质会非特异性结合DNA分子计算组件，干扰链置换反应、酶促网络等核心动力学过程[144]. 例如, 天然*D*-DNA的链置换过程易受细胞内复杂微环境干扰，不仅反应动力学稳定性差，还易被内源性核酸酶降解；而*L*-DNA作为*D*-DNA的镜像异构体，能够减少这种降解，且*L*-DNA的链置换反应泄漏更少、动力学更快、稳定性更强[145]. 此外，尽管一些研究提出通过化学修饰的方法(如硫代磷酸酯键[146]、PEG修饰[147])来提升稳定性, 但其修饰过程可能改变DNA的碱基配对特性，未来需探索如何在提升稳定性的同时，最大程度保留其原有功能.

(2) 安全性风险是治疗类应用的核心挑战. 例如, 细菌等外源DNA可能被机体免疫系统识别为“异物”, 激活Toll样受体9 (TLR9)介导的先天免疫反应, 促使免疫细胞释放TNF-α等炎症因子[148]. 在动物实验中已观察到，DNA纳米载体在肝脏中持续滞留，导致肌肉、心脏及肝脏出现明显炎症反应与病理损伤，且这种损伤呈剂量依赖性特征[149]. 同时, DNA折纸结构的几何参数可能引发补体系统激活，进而增加载体被免疫细胞清除的风险，既影响作用效果，又可能诱发免疫相关副作用[150]. 此外, DNA折纸结构的潜在细胞毒性、长期体内代谢途径及遗传毒性[151]尚未完全明确, 这些安全性隐患需通过系统的临床前研究逐一验证.

(3) DNA折纸与复杂逻辑探针的制备依赖高精度寡核苷酸合成与自组装工艺，且复杂结构的纯化需利用高效液相色谱(HPLC)等设备, 制备成本高昂[152]. 更关键的是，目前缺乏成熟的GMP级生产工艺. 现有合成流程自动化程度低、批次间稳定性差[153], 难以满足临床应用对产品均一性与安全性的严格要求，限制了其在大规模筛查与常规治疗等场景的普及应用[154].

(4) 临床标准化与监管路径尚不明确, 诊断类产品需遵循体外诊断试剂(IVD)的监管框架，需通过灵敏度、特异性、稳定性等多项性能验证[155], 而治疗类产品则需符合药品监管要求，经历严格的临床前安全性评价与多阶段临床试验. 若DNA分子计算技术涉及诊疗一体化设计, 还需要额外的监管协调[156]. 此外, 行业内缺乏统一的性能评价标准，如检测类产品的灵敏度验证方法[157]、治疗类载体的体内分布评价指标等尚未达成行业共识[158].

6 总结与展望

作为一种新兴的分子信息处理技术，DNA分子计算正逐步从理论研究走向临床应用. 在临床诊断中, DNA分子计算凭借其较高的灵敏度、特异性和便捷操作的优势，广泛兼容POCT或其他大规模筛查场景. DNA计算联合CRISPR技术的融合体系用于新冠病毒检测及肿瘤标志物的液体活检，提示该领域已从基础研究逐步迈向临床转化的关键探索阶段. 此外，基于DNA计算的逻辑门控药物释放与DNA纳米机器人用于疾病治疗，有望为个体化的精准医疗提供新的实现路径. 尽管DNA分子计算在诊疗领域展现出广阔的应用前景，其临床转化仍面临多种难题. 针对体内稳定性、安全性、规模化生产及监管体系等挑战，可从结构与递送优化、安全性完善、产业化技术升级等方向开展针对性研究. 例如, 使用人工智能筛选最佳的核酸修饰，以期在提升DNA计算组件抗酶解与抗干扰能力的同时，最大限度保留其链置换、逻辑运算等核心功能；通过功能化改造脂质体、仿生细胞膜等递送载体, 在实现DNA组件靶向富集、隔绝体内复杂微环境干扰的同时, 能提升体内稳定性与作用效率. 其次, 可通过优化DNA折纸结构的尺寸与表面电荷来降低免疫激活风险；也可引入可生物降解的元件，实现DNA组件的可控降解[159]. 针对制备成本高、自动化程度低、缺乏GMP工艺等问题, 可整合微流控与精密控制技术, 构建高通量自动化制备体系，进而提升产品批次间的一致性；采用亲和纯化、磁珠分选等技术替代传统纯化方案, 在保证纯度的同时降低制备成本.

此外，多学科技术融合进一步拓展DNA分子计算的临床应用边界. 首先是推进可持续自主学习型分子计算系统的研发. 现有监督学习型分子神经网络依赖

带标签的训练样本、缺乏自主学习能力[19]，并且传统链置换电路存在不可复用、反应废物积累导致性能衰减的问题，进一步阻碍了无监督学习的应用[160,161]. 为此，研究人员构建了可循环复用的链置换电路[162]，通过将发夹门与输出链进行共价连接，实现了无酶热充电功能. 该系统借助加热-冷却循环重置动力学陷阱，使链置换反应可重复进行16轮以上，为实现无监督学习提供了技术支撑. 在平台体系建设方面，通过搭建模块化DNA计算通用组件库，整合标准化逻辑门、信号放大与响应触发模块，能够根据疾病的诊疗需求快速组装定制化系统，有效降低技术研发成本与周期. 再者，融合多组学生物数据开发智能分子分类器，结合机器学习算法优化DNA电路设计，以此提升疾病分型、疗效预测及预后评估的准确性. 此外, 结合纳米孔测序与微流控芯片技术，能够利用纳米孔的单分子检测能力, 实现DNA电路运算结果的直接、无标记读取, 省去传统荧光标记与信号放大步骤；同时依托微流控芯片完成样本预处理、逻辑运算、结果读取的一体化集成, 开发便携式检测设备，更加适配POCT、基层医疗及现场快速诊断场景. 随着相关技术的进步和跨学科协同攻关，DNA分子计算有望在未来十年成为临床诊疗的重要支撑.

参考文献

1 Luthra R, Chen H, Roy-Chowdhuri S, Singh R. *Cancers*, 2015, 7: 2023–2036
2 Chen PH, Yong SB, Yii CY, Li CJ. *Biomedicines*, 2025, 13: 2218
3 Khoury R, Raffoul C, Khater C, Hanna C. *Biomedicines*, 2025, 13: 1654
4 Muro S. *J Control Release*, 2012, 164: 125–137
5 Yang S, Bögels BWA, Wang F, Xu C, Dou H, Mann S, Fan C, de Greef TFA. *Nat Rev Chem*, 2024, 8: 179–194
6 Xu H, Yu Y, Li P, Liu S, Yan X, Zhou Z, Tian Y. *Nanoscale Horiz*, 2025, 10: 3204–3217
7 Zhao Y, Li X, Zhou Y, Tian X, Miao Y, Wang J, Huang L, Meng F. *J Mater Chem B*, 2024, 12: 10134–10148
8 Lopez R, Wang R, Seelig G. *Nat Chem*, 2018, 10: 746–754
9 Zhang Y, Yang Q, Zhu L, Lu X, Xin W, Ding J, Wang S, Tang Z, Fan GC, Cen Y, Song ZL, Luo X. *Anal Chem*, 2024, 96: 7747–7755
10 Li D, Hu J, Hu J, Zhang C. *Biosens Bioelectron*, 2025, 288: 117790
11 Xiao J, Hu X, Chen H, Diao B, Huang X, Liu L. *Anal Chem*, 2025, 97: 22427–22435
12 Simmel FC, Yurke B, Singh HR. *Chem Rev*, 2019, 119: 6326–6369
13 Jia S, Lv H, Li Q, Fan C, Wang F. *Nat Rev Bioeng*, 2025, 3: 535–548
14 Zhang M, Han D. *Fundamental Res*, 2026, 6: 178–183
15 Qian L, Winfree E. *Science*, 2011, 332: 1196–1201
16 Mallette TL, Stojanovic MN, Stefanovic D, Lakin MR. *ACS Synth Biol*, 2020, 9: 1907–1910
17 Zhang L, Yang H, Yan Y, Zhao H, Han D, Su X. *Adv Mater*, 2025, 37: 2413198
18 Lv H, Xie N, Li M, Dong M, Sun C, Zhang Q, Zhao L, Li J, Zuo X, Chen H, Wang F, Fan C. *Nature*, 2023, 622: 292–300
19 Cherry KM, Qian L. *Nature*, 2025, 645: 639–647
20 Zhang DY, Winfree E. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 17303–17314
21 Singh A, Patel G, Patel SS. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 24522–24534
22 Zhang L, Xie G, Qing M. *Anal Chem*, 2025, 97: 15384–15392
23 Wang J, Raito H, Shimada N, Maruyama A. *Small*, 2023, 19: 2304091
24 Liu J, Zhang Q. *Chem Eur J*, 2025, 31: e202404249
25 Yu H, Han X, Zhang L, Yin N, Wang L, Lv K, Wu Y, Bai D, Wang W, Huang Y, Hu X, Weng Z, Zhang C, Yang G, Chen T, Xie G. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53: gkaf660
26 Yang X, Tang Y, Traynor SM, Li F. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 14076–14082
27 Wang B, Thachuk C, Ellington AD, Winfree E, Soloveichik D. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E12182–E12191
28 SantaLucia, J, Allawi HT, Seneviratne PA. *Biochemistry*, 1996, 35: 3555–3562
29 Derauf ZEM, Thachuk C. Leakless polymerase-dependent strand displacement systems. In: 31st International Conference on DNA Computing

and Molecular Programming, DNA 31. Lyon, 2025
30 Okumura S, Gines G, Lobato-Dauzier N, Baccouche A, Deteix R, Fujii T, Rondelez Y, Genot AJ. *Nature*, 2022, 610: 496–501
31 Yuan J, Wang H, Hou X, Zhang B, Wei Y, Guo J, Sun L, Yu Z, Liu X, Xia W, Wang X, Liu X, Chen Y, Zhang S, Fu X, Qu K, Yang Z, Guo Y. *Nano Lett*, 2025, 25: 4260–4266
32 Liu X, Zhang J, Zhang X, Chen Z, Zhang S, Wang X, Liu J, Wang Z, Xie L, Ming Z, Li L, Tao K, Xiao X, Zhou X, Xie Y. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23: 789
33 Liu X, Chen Z, Wan K, Luo Y, Yang J, Li L, Tao K, Xiao X, Zhang M. *ACS Nano*, 2025, 19: 9906–9914
34 Nie J, Zhao MZ, Xie WJ, Cai LY, Zhou YL, Zhang XX. *Chem Sci*, 2015, 6: 1225–1229
35 Parmar K, Blyuss KB, Kyrychko YN, Hogan SJ. *Comput Math Methods Med*, 2015, 2015: 1–16
36 Rong Q, Deng Y, Chen F, Yin Z, Hu L, Su X, Zhou D. *Small*, 2024, 20: 2400142
37 Xie T, Li C, Hu M, Zhong X, Xiao J, Zhang Z, Wang Z, Wu T. *Adv Sci*, 2025, 12: e05793
38 De Vos D, Bruggeman FJ, Westerhoff HV, Bakker BM, Csermely P. *PLoS ONE*, 2011, 6: e28494
39 Jayanthi S, Nilgiriwala KS, Del Vecchio D. *ACS Synth Biol*, 2013, 2: 431–441
40 Elsayed A, Jaber N, Al-Remawi M, Abu-Salah K. *Int J Pharm*, 2023, 645: 123360
41 Ren Y, Celińska E, Cai P, Zhou YJ. *Chem Bio Eng*, 2025, 2: 449–459
42 Galas JC, Estevez-Torres A, Van Der Hofstadt M. *ACS Synth Biol*, 2022, 11: 968–976
43 Sioud M, Leirdal M. *J Mol Biol*, 2000, 296: 937–947
44 Vester B, Wengel J. *Biochemistry*, 2004, 43: 13233–13241
45 Unwalla H, Banerjea AC. *Biochem J*, 2001, 357: 147–155
46 Abdelgany A, Wood M, Beeson D. *J Gene Med*, 2007, 9: 727–738
47 Larcher LM, Pitout IL, Keegan NP, Veedu RN, Fletcher S. *Nucleic Acid Ther*, 2023, 33: 178–192
48 Li T, Sun M, Zhou Q, Liang P, Huang T, Guo M, Xie B, Li C, Li M, Duan WJ, Chen JX, Dai Z, Chen J. *Anal Chem*, 2023, 95: 15025–15032
49 Ji W, Xiong X, Cao M, Zhu Y, Li L, Wang F, Fan C, Pei H. *Nat Chem*, 2024, 16: 1408–1417
50 Ke Y, Douglas SM, Liu M, Sharma J, Cheng A, Leung A, Liu Y, Shih WM, Yan H. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 15903–15908
51 Endo M, Sugiyama H. *CP Nucleic Acid Chem*, 2011, doi: 10.1002/0471142700.nc1208s45
52 Yang L, Tang Q, Zhang M, Tian Y, Chen X, Xu R, Ma Q, Guo P, Zhang C, Han D. *Nat Commun*, 2024, 15: 4583
53 Li Z, Hao Y, Tang Y, Sun C, Cheng J, Xia K, Wang F, Zuo X, Fan C, Lv H. *Small Struct*, 2025, 6: 2500220
54 Rossi-Gendron C, El Fakih F, Bourdon L, Nakazawa K, Finkel J, Triomphe N, Chocron L, Endo M, Sugiyama H, Bellot G, Morel M, Rudiuk S, Baigl D. *Nat Nanotechnol*, 2023, 18: 1311–1318
55 Jiang Q, Shi Y, Zhang Q, Li N, Zhan P, Song L, Dai L, Tian J, Du Y, Cheng Z, Ding B. *Small*, 2015, 11: 5134–5141
56 Walter HK, Bauer J, Steinmeyer J, Kuzuya A, Niemeyer CM, Wagenknecht HA. *Nano Lett*, 2017, 17: 2467–2472
57 Ghosal S, Bag S, Bhowmik S. *Polymers*, 2023, 15: 1850
58 Chen C, Yu M, Li Q, Zhou Y, Zhang M, Cai S, Yu J, Huang Z, Liu J, Kuang Y, Tang X, Chen W. *Adv Sci*, 2024, 11: 2404112
59 Daljit Singh JK, Luu MT, Abbas A, Wickham SFJ. *Biophys Rev*, 2018, 10: 1283–1293
60 Jin Z, Tang Y, Jia S, Dai Z, Zhao Z, Li J, Xia K, Liu J, Ke K, Lv H, Li Q, Wang F, Fan C. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122: e2517114122
61 Palazzolo S, Hadla M, Russo Spena C, Caligiuri I, Rotondo R, Adeel M, Kumar V, Corona G, Canzonieri V, Toffoli G, Rizzolio F. *Cancers*, 2019, 11: 1997
62 Agarwal NP, Matthies M, Gür FN, Osada K, Schmidt TL. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 5460–5464
63 Engelhardt FAS, Praetorius F, Wachauf CH, Brüggenthies G, Kohler F, Kick B, Kadletz KL, Pham PN, Behler KL, Gerling T, Dietz H. *ACS Nano*, 2019, 13: 5015–5027
64 Rajendran A, Krishnamurthy K, Giridasappa A, Nakata E, Morii T. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49: 7884–7900
65 Palazzolo S, Hadla M, Spena CR, Bayda S, Kumar V, Lo Re F, Adeel M, Caligiuri I, Romano F, Corona G, Canzonieri V, Toffoli G, Rizzolio F. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10: 517–521
66 Chiu YTE, Li H, Choi CHJ. *Small*, 2019, 15: e1805416
67 Pal S, Rakshit T. *Front Chem*, 2021, 9: 721105
68 Schaffert DH, Okholm AH, Sørensen RS, Nielsen JS, Tørring T, Rosen CB, Kodal ALB, Mortensen MR, Gothelf KV, Kjems J. *Small*, 2016, 12:

2634–2640
69 Sharei A, Zoldan J, Adamo A, Sim WY, Cho N, Jackson E, Mao S, Schneider S, Han MJ, Lytton-Jean A, Basto PA, Jhunjhunwala S, Lee J, Heller DA, Kang JW, Hartoularos GC, Kim KS, Anderson DG, Langer R, Jensen KF. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 2082–2087
70 Singh M, Sharma D, Garg M, Kumar A, Baliyan A, Rani R, Kumar V. *Biotechnol Adv*, 2022, 61: 108052
71 Feng W, Zhang H, Le XC. *Anal Chem*, 2023, 95: 206–217
72 Zhao D, Tang J, Tan Q, Xie X, Zhao X, Xing D. *Talanta*, 2023, 260: 124582
73 Montagud-Martínez R, Heras-Hernández M, Goiriz L, Daròs JA, Rodrigo G. *ACS Synth Biol*, 2021, 10: 950–956
74 Oesinghaus L, Simmel FC. *Nat Commun*, 2019, 10: 2092
75 Li X, Li C, Shi C, Wang J, Yan B, Xiao X, Wu T. *Chin Chem Lett*, 2025, 36: 110507
76 Capelli L, Marzari S, Spezzani E, Bertucci A. *J Am Chem Soc*, 2025, 147: 21184–21193
77 Wu J, Li C, Liu Z, Li X, Wang J, Lou X, Xia F, Dai J, Wu T. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53: gkaf1178
78 Pan J, Li B, Wang Y, Han Y, Liu G, Sun SK. *Theranostics*, 2026, 16: 2984–3010
79 Yang M, Peng S, Sun R, Lin J, Wang N, Chen C. *Cell Rep*, 2018, 22: 372–382
80 Olson X, Kotani S, Yurke B, Graugnard E, Hughes WL. *J Phys Chem B*, 2017, 121: 2594–2602
81 Xiong E, Yao D, Ellington AD, Bhadra S. *ACS Synth Biol*, 2021, 10: 1277–1283
82 Morin JA, Cao FJ, Lázaro JM, Arias-Gonzalez JR, Valpuesta JM, Carrascosa JL, Salas M, Ibarra B. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 8115–8120
83 Xu L, Jin S, Urem M, Lee SJ, Lamers MH, Chen X, Wolynes PG, Wuite GJL. *Nat Commun*, 2025, 16: 7431
84 Feng S, Wang Z, Li A, Xie X, Liu J, Li S, Li Y, Wang B, Hu L, Yang L, Guo T. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 803252
85 Kleinstiver BP, Pattanayak V, Prew MS, Tsai SQ, Nguyen NT, Zheng Z, Joung JK. *Nature*, 2016, 529: 490–495
86 Zhang S, Xia K, Wang L, Fan C, Yin F, Zuo X. *Sci Adv*, 2026, 12: eaeb5612
87 Zhou Y, Wang N. *Front Immunol*, 2025, 16: 1637539
88 Huang Y, Chen Z, Huang H, Ding S, Zhang M. *RSC Adv*, 2025, 15: 6208–6230
89 Cheng Y, Xue G, Lan L, Xu H, Cheng R, Song Q, Li C, Zhang J, Huang G, Shen Z, Xue C. *Biosens Bioelectron*, 2023, 237: 115501
90 Yin X, Zhang Z, Luo H, Qin X, Chen Y, Chen W, Zheng H. *Anal Chim Acta*, 2026, 1391: 345138
91 Gines G, Menezes R, Nara K, Kirstetter AS, Taly V, Rondelez Y. *Sci Adv*, 2020, 6: eaay5952
92 Zhao H, Yan Y, Zhang L, Li X, Jia L, Ma L, Su X. *Adv Sci*, 2025, 12: 2416490
93 Yin F, Zhao H, Lu S, Shen J, Li M, Mao X, Li F, Shi J, Li J, Dong B, Xue W, Zuo X, Yang X, Fan C. *Nat Nanotechnol*, 2023, 18: 677–686
94 Liu J, Zeng Z, Li F, Jiang B, Nie Y, Zhang G, Pang B, Sun L, Hao R. *Analyst*, 2024, 149: 5091–5100
95 Zhang Y, Huang Z, Zhu J, Li C, Fang Z, Chen K, Zhang Y. *Bioeng Transl Med*, 2022, 8: e10356
96 Garrote BL, Vegas-García M, Hedberg E, Ribet F, Roxhed N, García-Carmona L, Quijano-López A, García-Pellicer M. *Biosens Bioelectron*, 2025, 283: 117550
97 Zhang Y, Li Z, Su W, Zhong G, Zhang X, Wu Y, Situ B, Xiao Y, Yan X, Zheng L. *Anal Chim Acta*, 2022, 1221: 340125
98 Hu H, Xue H, Dong K, Li Y, Liu P, Wang H, Li L, Xiao X, Chen H. *Biosens Bioelectron*, 2025, 280: 117445
99 Larsen BB, Kimchi O, Dunkley ORS, Grimm MS, Siegers JY, Huang Y, Vandavasi VG, Nguyen LT, Lamb CH, Aranovich I, Eggink D, Meijer A, Jalal H, Notterman DA, Karlsson EA, te Velthuis AJW, Myhrvold C. *Nat Biotechnol*, 2025, doi: 10.1038/s41587-025-02868-6
100 Guglielmi G. *Nature*, 2020, 583: 506–509
101 Wu H, Zou M, Fan X, Su F, Xiao F, Zhou M, Sun Y, Zhao F, Wu G. *ACS Omega*, 2022, 7: 15074–15081
102 Fan X, Gao Y, Zhang X, Li J, Song R, Feng X, Song W. *Talanta*, 2024, 266: 125090
103 Connelly RP, Morozkin ES, Gerasimova YV. *ChemBioChem*, 2018, 19: 203–206
104 Deng F, Pan J, Liu Z, Zeng L, Chen J. *Biosens Bioelectron*, 2023, 223: 115025
105 Chen A, Ma S, Wang J, Yao Y, Abudushalamu G, Zhou M, Chen D, Zheng Y, Yuan C, Yang C, Gao X, Zhang C, Wu G. *ACS Omega*, 2026, 11: 21287–21297
106 Zhu D, Ma Z, Wang Z, Wei Q, Li X, Wang J, Su S, Zuo X, Fan C, Chao J, Wang L. *Anal Chem*, 2021, 93: 13861–13869
107 Tsalik EL, Henao R, Nichols M, Burke T, Ko ER, McClain MT, Hudson LL, Mazur A, Freeman DH, Veldman T, Langley RJ, Quackenbush EB, Glickman SW, Cairns CB, Jaehne AK, Rivers EP, Otero RM, Zaas AK, Kingsmore SF, Lucas J, Fowler Jr VG, Carin L, Ginsburg GS, Woods

CW. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 322ra11
108 Lydon EC, Henao R, Burke TW, Aydin M, Nicholson BP, Glickman SW, Fowler VG, Quackenbush EB, Cairns CB, Kingsmore SF, Jaehne AK, Rivers EP, Langley RJ, Petzold E, Ko ER, McClain MT, Ginsburg GS, Woods CW, Tsalik EL. *EBioMedicine*, 2019, 48: 453–461
109 Zhang Y, Xu Y, Ding Z, Cheng Y, Gao Y, Ye J, Zhang H, Li P, Wu H. *Nucleic Acids Res*, 2026, 54: gkag131
110 Ma Q, Zhang M, Zhang C, Teng X, Yang L, Tian Y, Wang J, Han D, Tan W. *Sci Adv*, 2022, 8: eade0453
111 Sosinsky A, Ambrose J, Cross W, Turnbull C, Henderson S, Jones L, Hamblin A, Arumugam P, Chan G, Chubb D, Noyvert B, Mitchell J, Walker S, Bowman K, Pasko D, Buongermino Pereira M, Volkova N, Rueda-Martin A, Perez-Gil D, Lopez J, Pullinger J, Siddiq A, Zainy T, Choudhury T, Yavorska O, Fowler T, Bentley D, Kingsley C, Hing S, Deans Z, Rendon A, Hill S, Caulfield M, Murugaesu N. *Nat Med*, 2024, 30: 279–289
112 Passaro A, Al Bakir M, Hamilton EG, Diehn M, André F, Roy-Chowdhuri S, Mountzios G, Wistuba II, Swanton C, Peters S. *Cell*, 2024, 187: 1617–1635
113 Shen X, Liu J, Han D. *Sci Sin Chim*, 2024, 54: 777–787 [沈心怡, 刘俊兰, 韩达. 中国科学: 化学, 2024, 54: 777–787]
114 Han Y, Han S, Ren T, Han L, Ma X, Huang L, Sun X. *Int J Mol Sci*, 2025, 26: 689
115 Li Y, Gao Z, Du Y, Han Y, Ren X, Wu D, Ma H, Ju H, Xia F, Wei Q, Wang F. *Anal Chem*, 2025, 97: 8506–8515
116 Zhang L, Chen J, He M, Su X. *Exploration*, 2022, 2: 20210265
117 Dong Z, Zhu W, Ren Y, Xiao Y, Wu H. *Talanta*, 2025, 287: 127590
118 Wang J, Liu S, Liu X, Chen Y, Liu J, Wang K, Quan K, Huang J. *ACS Nano*, 2025, 19: 39420–39429
119 Tang X, Zhang H, Ke J, Luan X, Li Z, Luan T, Zhai J. *Anal Chem*, 2025, 97: 6258–6267
120 Kong D, Zhang S, Ma X, Yang Y, Dai C, Geng L, Liu Y, Wei D. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202407039
121 Zhang C, Zhao Y, Xu X, Xu R, Li H, Teng X, Du Y, Miao Y, Lin H, Han D. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15: 709–715
122 Chen C, Yin Z, Li S, Lian W, Tang Z. *ACS Synth Biol*, 2025, 14: 2208–2218
123 Liu J, Zhang C, Song J, Zhang Q, Zhang R, Zhang M, Han D, Tan W. *Adv Sci*, 2023, 10: 2206343
124 Krawczyk K, Xue S, Buchmann P, Charpin-El-Hamri G, Saxena P, Hussherr MD, Shao J, Ye H, Xie M, Fussenegger M. *Science*, 2020, 368: 993–1001
125 You M, Zhu G, Chen T, Donovan MJ, Tan W. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 667–674
126 Chao J, Liu H, Su S, Wang L, Huang W, Fan C. *Small*, 2014, 10: 4626–4635
127 Li F, Chen H, Pan J, Cha TG, Medintz IL, Choi JH. *Chem Commun*, 2016, 52: 8369–8372
128 Li F, Yu W, Zhang J, Dong Y, Ding X, Ruan X, Gu Z, Yang D. *Nat Commun*, 2021, 12: 1138
129 Engelen W, Sigl C, Kadletz K, Willner EM, Dietz H. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 21630–21636
130 Ijäs H, Nummelin S, Shen B, Kostiainen MA, Linko V. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 2114
131 Ijäs H, Hakaste I, Shen B, Kostiainen MA, Linko V. *ACS Nano*, 2019, 13: 5959–5967
132 Yu L, Chen L, Satyabola D, Prasad A, Yan H. *BME Front*, 2024, 5: 0050
133 Wu Y, Qin X, Lu X, Ji C, Ling Y, Zhang J, Shi H, Chu B, Song B, Wang H, He Y. *ACS Nano*, 2024, 18: 22194–22207
134 Zhang T, Li R, Wang Z, Zhou Y, Zhou Y, Chen X, Peng C, Jiang Y, Tong N, Li W. *Nat Commun*, 2025, 17: 495
135 Jiao Y, Wang H, Wang H, Xie Y, Shang Y, Wu Y, Guo X, Yu S, Li N, Ding B. *Sci Adv*, 2025, doi: 10.1126/sciadv.adr9196
136 Aye S, Sato Y. *Micromachines*, 2022, 13: 315
137 Li B, Wang Y, Liu B. *ACS Nano*, 2023, 17: 22571–22579
138 Douglas SM, Bachelet I, Church GM. *Science*, 2012, 335: 831–834
139 Wang Q, Chang R, Li X, Zhang Y, Fan X, Shi L, Li T. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64: e202423004
140 Li S, Jiang Q, Liu S, Zhang Y, Tian Y, Song C, Wang J, Zou Y, Anderson GJ, Han JY, Chang Y, Liu Y, Zhang C, Chen L, Zhou G, Nie G, Yan H, Ding B, Zhao Y. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 258–264
141 Pfeiffer M, Cole F, Wang D, Ke Y, Tinnefeld P. *Sci Robot*, 2025, 10: eadu3679
142 Zhou M, Lu Y, Tang Y, Zhang T, Xiao D, Zhang M, Zhang S, Li J, Cai X, Lin Y. *Biomaterials*, 2025, 318: 123183
143 Yuan H, Wang G, Zou F, Lu P, Afshan N, Jiao J, Jiao J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17: 14822–14831
144 Hahn J, Wickham SFJ, Shih WM, Perrault SD. *ACS Nano*, 2014, 8: 8765–8775
145 Zhong W, Sczepanski JT. *ACS Synth Biol*, 2021, 10: 209–212

146 Beevers APG, Fettes KJ, O'Neil IA, Roberts SM, Arnold JRP, Cosstick R, Fisher J. *Chem Commun*, 2002, 1458–1459
147 Govan JM, McIver AL, Deiters A. *Bioconjugate Chem*, 2011, 22: 2136–2142
148 Knuefermann P, Baumgarten G, Koch A, Schwederski M, Velten M, Ehrentraut H, Mersmann J, Meyer R, Hoeft A, Zacharowski K, Grohé C. *Respir Res*, 2007, 8: 72
149 Peng S, Zhang Y, Zhao X, Wang Y, Zhang Z, Zhang X, Li J, Zheng H, Zhang Y, Shi H, Li H, Liu L. *Bioconjugate Chem*, 2024, 35: 2015–2026
150 Abendstein L, Noteborn WEM, Veenman LS, Dijkstra DJ, van de Bovenkamp FS, Trouw LA, Sharp TH. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 13455–13466
151 Afonin KA, Dobrovolskaia MA, Church G, Bathe M. *ACS Nano*, 2020, 14: 9221–9227
152 Shaw A, Benson E, Högberg B. *ACS Nano*, 2015, 9: 4968–4975
153 Nickels PC, Ke Y, Jungmann R, Smith DM, Leichsenring M, Shih WM, Liedl T, Högberg B. *Small*, 2014, 10: 1765–1769
154 Isinelli G, Wintersinger CM, Aquilina M, Lill P, Young OJ, Deng J, Shih WM, Zeng YC. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53: gkaf527
155 Liotta LA, Petricoin EF. *Methods Mol Biol*, 2012, 823: 409–420
156 Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whirl-Carrillo M, Caudle KE, Relling MV, Klein TE. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104838
157 Nouri R, Dong M, Politza AJ, Guan W. *ACS Sens*, 2022, 7: 900–911
158 Nizzero S, Li F, Zhang G, Venuta A, Borsoi C, Mai J, Shen H, Wolfram J, Li Z, Blanco E, Ferrari M. *Acta BioMater*, 2019, 97: 501–512
159 Youssef S, Tsang E, Samanta A, Kumar V, Gothelf KV. *Small*, 2024, 20: e2301058
160 Simpson ZB, Tsai TL, Nguyen N, Chen X, Ellington AD. *J R Soc Interface*, 2009, 6: S523–S533
161 Lakin MR, Stefanovic D. *ACS Synth Biol*, 2016, 5: 885–897
162 Song T, Qian L. *Nature*, 2025, 646: 315–322

DNA computing in clinical diagnosis and therapy

Keyue Li[1], Siyuan Qiao[1], Changrui Chen[1], Hao Wu[1], Deyang Xie[1], Chao Zhang[1*], Mingzhi Zhang[2*]

[1] *Institute of Molecular Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200120, China*
[2] *Hangzhou Institute of Medicine, Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310000, China*
**Corresponding authors (email: chaozhang@sjtu.edu.cn; mingzhizhang715@163.com)*

Abstract: DNA computing represents a novel computational paradigm that compiles clinical decision logic directly into programmable biochemical reactions, thereby holding immense potential for molecular medicine. Driven by DNA nanotechnology advances in DNA strand displacement, enzymatic reaction networks, DNA nanostructure assembly, and clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)-based effectors, DNA computation is transitioning from laboratory proof-of-concept toward clinical translation. Leveraging logic gate design and signal amplification strategies, this technology has enabled the high-sensitivity detection of pathogens, circulating microRNAs, and single-nucleotide variants, while also facilitating the development of portable point-of-care testing platforms. Moreover, autonomous DNA nanorobots and logic-gated drug delivery systems offer innovative strategies for the precision treatment of cancers and genetic disorders. Despite these advances, significant challenges persist in *in vivo* stability, biosafety, scalable manufacturing with quality control, clinical standardization, and regulatory pathways. In this review, we discuss the methodological frameworks of DNA computing, summarize representative applications in clinical diagnostics and therapeutics, and analyze current translational bottlenecks. By outlining future research directions, we aim to provide a strategic roadmap for next-generation molecular computing in healthcare.

Keywords: DNA computing, molecular intelligence, smart liquid biopsy, targeted therapy, clinical translation

doi: 10.1360/SSC-2026-0075