



小微球,大贡献! 干粉吸入式疫苗直达肺泡

■本报记者 甘晓

预防呼吸道感染,疫苗必不可少。如今,人们常用注射的方式接种疫苗已经并不陌生。

近年来,中国科学院过程工程研究所(以下简称过程工程所)研究员、中国科学院院士马光辉和研究员魏伟带领的科研团队,开发了基于“微球”技术的干粉吸入式疫苗研制平台技术,并与军事医学研究院生物工程研究所研究员王恒樑和朱力团队开展合作,在实验室成功制备出新型干粉吸入式疫苗,在动物模型上显示出能够高效阻断呼吸道病毒的感染与传播。

12月14日,相关研究工作在《自然》发表。“该平台具有制备速度快、递送效率高、常温易储运、缓释药效长等特点。”论文共同第一作者、过程工程所叶通博士向《中国科学报》介绍,“在这一新平台上制备出的干粉疫苗颗粒可以直达肺泡,有效沉积。”

开创“微球”技术新应用

“它还能用来做什么?”2019年6月,魏伟听完博士生叶通的实验进展汇报后,提出了这个问题。“它”指的就是一种由聚乳酸类材料制备的表面多孔、内部贯通的微球。研究人员在温和的实验条件下,巧妙地将肿瘤的抗原装进微球中,完成了一种新型肿瘤疫苗的开发,并推进到了临床个体化治疗研究。

其中,微球技术是过程工程所生化工程国家重点实验室的一项绝活儿。2010年前后,马光辉带领团队采用“膜乳化法”,实现了0.1到100微米内尺寸可控的微球制备,成功研制出一系列设备,攻克了制备尺寸均一微球的世界难题。随后,魏伟带领团队开始专门设计实现药物递送、承载肿瘤疫苗的微球,将药物装载其中,精准送达病灶部位,并释放药物进行治疗。

他们发现,这种肿瘤疫苗所用的微球内部呈多孔结构,比同样体积的微球更轻。于是,他们不约而同想到,进一步调整其结构和性能,开发一种新的吸入式治疗药物。

在最新发表的这篇论文中,这是故事的开始。

叶通的实验顺利开展。他和博士后焦周光一起成功制备出能够随空气吸入肺泡的微球。正当他准备进行下一步实验时,2020年1月新冠疫情成了这项研究的重要转折点。就在快放假的一天晚上,魏伟兴致勃勃地找到叶通:“要不要试试把呼吸道病毒的抗原装进微球,做成吸入式疫苗?”

微球在手,好比生产一辆汽车已经有了底盘,装载什么决定了这辆车的应用。他们决定改变原计划,让这辆“车”装载呼吸道病毒抗原和佐剂,目标是制备干粉吸入式的呼吸道疫苗。

此后,在与王恒樑及朱力团队开展的合作研究中,科研人员将尺寸为20纳米的蛋白抗原颗粒封装进直径为10微米的微球中。将其冻干后,这个内部多孔的微球缩小为直径2.8微米左右的实心微球,能够随空气进入肺泡。

研究人员期待,这个计划的实现能为微球技术的应用开辟全新的方向。

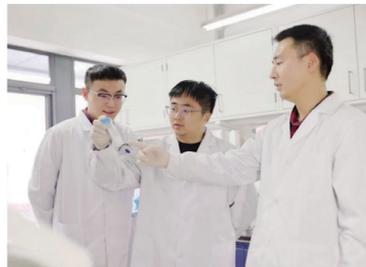
创新递送过程评价方法

深耕微球领域的科学家相信,基于微球技术的干粉吸入式疫苗在递送过程中会展示出独特的优势。

例如,微球的粒径具有合适的空气动力学尺寸,能够精准直达肺泡,有效沉积,防止吸入后被呼出。同时,微球具有缓释的特性,在展示抗原的纳米颗粒从微球中释放后,有利于更长时间地诱导免疫反应。特别是缓释微球抵达肺部后能诱导出长效的体液免疫、细胞免疫和黏膜免疫,这是与传统注射式疫苗相比最显著的优势。

然而,这些设想如何通过科学实验去证实呢?长期以来,评价疫苗的效果通常采用临床评估的方法,更加精细地深入到器官、组织、细胞层面的评价方法尚未建立。因此,如何评价微球疫苗吸入到诱导免疫反应的“递送过程”,成为一道难题。

“这正是我们过程工程所的研究对象。”另



研究人员(左起李鑫、叶通、焦周光)在观察实验样品。 研究团队供图

一位共同第一作者李鑫博士说。

2020年下半年,实验出现bug卡壳了。在一次学术交流中,他们了解到一项用来对组织样本进行三维成像的新技术——光片显微镜,这才找到突破口。

他们在微球上标记了荧光,并用特定的荧光染料把小鼠气管染上色,拿到光片显微镜上做观测。一张显示肺部支气管的三维图像出现在电脑屏幕上,橙色的气管周围密集地堆积着绿色的点。这张图让研究人员感到格外兴奋,他们终于能够清楚地看到疫苗颗粒在肺部的分布情况。

最终,一系列实验验证了研究人员对微球的期待,证明疫苗具有“优异的肺部逐级递送效果”,在小鼠、仓鼠及非人灵长类动物身上实现了诱导快速、长期和高效的“黏膜-体液-细胞”三重免疫应答。动物实验证实,疫苗单次吸入能够超过30天长期滞留在肺部。光片显微镜的观测表明,95%的微球沉积在肺泡上。细胞实验证明,60%的纳米颗粒被免疫细胞摄取。此外,在单细胞测序等技术的帮助下,针对其背后的免疫增效机制的探究也得以开展。

(下转第3版)

水稻无人农场建设研究获进展

本报讯(记者朱汉斌)近日,中国工程院院士、华南农业大学教授罗锡文团队在水稻无人农场建设研究方面取得新进展。该团队提出一种非线性系统下水稻自主收获中的运输车辆精准定位控制方法,以及一套主从式协同作业系统和相关控制策略。相关成果发表于《农业中的计算机和电子产品》(Computers and Electronics in Agriculture)。

据悉,一种非线性系统下水稻自主收获中的运输车辆精准定位控制方法,建立了转运协同几何模型。罗锡文团队设计的停车对齐控制系统,在路面进行了对比试验,纵向控制与PD控制器比较,对齐精度提高;路径跟踪控制与纯追踪控制器比较,跟踪精度略有提高。田间自主收获协同转运试验表明,系统的纵向对齐精度小于0.2米,横向对齐精度小于0.1米。该研究

奠定了水稻收获双机智能转运协同功能的基础,为水稻无人农场建设提供了技术支持。

此外,一套主从式协同作业系统和相关控制策略,创新了主从式协同收获系统。该研究提出一种全新的计算方法,用以测定和计算双机间的纵向偏差。研究人员对液压无级变速器进行了详细分析,建立了数学模型,并辨识了运粮车液压无级变速-速度的传递函数;研究开发了增量式比例-积分-微分(PID)控制及增益自调整神经元PID控制方法。该研究提出的控制方法和主从式协同收获系统能够满足收获机和运输车辆之间精准协同卸粮的需要,为水稻无人农场自主收获提供技术支持。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.compag.2023.108443>

<https://doi.org/10.1016/j.compag.2023.108215>

治疗功能性便秘有了新思路

本报讯(记者陈彬)日前,中国工程院院士、江南大学食品学院食品生物技术研究中心教授陈卫团队发现,具有abfA基因簇的长双歧杆菌能通过提高肠道菌群对阿拉伯聚糖的利用效率,缓解宿主功能性便秘。该发现为功能性便秘以及其他肠道功能异常的治疗提供新的靶点和思路。相关论文发表于《细胞-宿主和微生物》。

功能性便秘是一种常见的肠道功能异常,全球发病率超10%,表现为粪便干结、排便困难、排便次数减少等。此前研究发现,补充益生菌能提高便秘人群排便频率,但不同益生菌菌株治疗效果存在很大差异。近年来,多项研究显示益生菌功效与其特定的功能基因或基因簇有关,这提示可从菌株遗传背景角度解析菌株功效差异机制。明确影响益生菌缓解便秘效果的遗传靶标,对功能菌株的高效精准筛选具有重要意义。

在该研究中,陈卫团队从354名年龄在0~108岁的中国人体内分离出185株长双歧杆菌。通过便秘小鼠模型确定有效缓解便秘的长

双歧杆菌菌株具有独特的abfA基因簇,并在临床试验中得到验证。

进一步研究表明,除长双歧杆菌外,对于其他肠道微生物,如拟杆菌等,abfA基因簇的存在与否与其缓解便秘的效果同样相关,同时证明功能性便秘患者肠道菌群中abfA基因簇丰度显著低于健康人,移植高abfA基因簇丰度菌可使小鼠便秘症状得到改善。此外,该团队还发现,肠道微生物abfA基因簇丰度可以作为预测功能性便秘的生物标志物。

“我们通过分析185株长双歧杆菌的基因序列,结合动物实验、临床试验和大队列荟萃分析等手段,发现abfA基因簇可影响包括长双歧杆菌在内的一些肠道微生物缓解便秘的功效,找到了一个影响益生菌缓解宿主功能性便秘的分子靶标,为功能菌株的高效靶向筛选提供了新方法。”论文共同通讯作者、江南大学食品学院教授翟齐喆说。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.10.011>

专家热议信息技术如何推进国家治理现代化

■本报记者 张晴丹

“在数字化与智能化时代背景下,加强国家治理现代化研究,对加快实现中国式现代化意义重大。”近日,在香山科学会议第S70次学术讨论会上,会议执行主席、中国科学院院士、中国科学院信息科学部主任郭雷表示,随着数字化社会系统的复杂性增加,更加需要从系统科学的视角,对信息技术如何推进国家治理现代化进行系统分析与深入探讨。

此次香山科学会议以“信息技术推进国家治理现代化的战略研究”为主题,与会专家共议思路与框架,提出提升国家治理信息技术支撑能力的科学研究战略布局和发展路线。

加快推动国家治理信息化

会议执行主席、中国科学院院士郝跃表示,治理现代化是国家现代化的重要体现和特征,信息化使用水平则是治理现代化的一个综合体现。

“在新一轮科技革命与产业变革的推动下,人类社会进入了人机物三元融合的新世界。”会议执行主席、中国科学院院士吕建说。

吕建在会上着重探讨了面向人机物三元融合新世界的应急管理系统新架构,并提出按照“主线引导、双轮驱动、螺旋上升”的方式,以及“向上的目标导向、向下的问题导向、向右的信息支撑、向左的变革重塑”4个方位的一体化协同发展机理,从宏观角度探索应急管理系统新架构的落地方式。

会议执行主席、中国科学院院士徐宗本表示,新一代信息技术是数字经济的核心驱动力,聚焦点是数字化、网络化和智能化。实现智能化的核心途径是人工智能。而ChatGPT的出现标志着人工智能发展从深度学习时代迈入了大模型时代。大模型为新一轮科技革命和产业变革提供了核心驱动力,在各行业有着广阔的应用场景。

信息技术治理面临新挑战

信息技术赋能国家治理的理论创新与实践发展,一方面,能够进一步推动国家治理智能

化、科学化、精细化、高效化,从而加快实现国家治理现代化,另一方面将面临信息技术治理所带来的新问题和新的挑战。

要实现人工智能技术从“可用”到“很好用”还存在很多技术挑战。徐宗本指出,首先,数据样本需要实现自生成、自选择;其次,模型算法需要实现自构建、自设计;最后,环境任务需要实现自适应、自转换。

对此,徐宗本认为,人工智能的基础之一是数学,因此,人工智能想要行稳致远,必须先把数学的基本问题解决好。数学与人工智能交互作用的本质是“模型驱动”与“数据驱动”相结合,这种结合具有巨大的潜力。

会议执行主席、中国科学院院士管晓宏指出,数据共享问题是制约信息技术支撑国家治理现代化有效性的重要障碍,打通数据共享的壁垒需要多部门联合协同发力。

中国科学院科技战略咨询研究院研究员潘教峰指出,数字化赋能国家治理智能化水平提升面临挑战。一是数据归属权、使用权、管理权尚不清晰,限制了治理大数据综合分析和决策的能力。二是地区间经济、技术、基础设施水平的差异,造成各地数字化治理能力和水平发展不平衡,产生数字鸿沟。三是人工智能算法的黑箱特征,带来算法偏见风险,引发科技伦理问题。

中国科学院计算技术研究所研究员程学旗提到,人工智能的安全问题也受到了学界、业界和政府的高度关注,如何对人工智能的伦理、法律和安全风险进行约束和监管,成为人类社会面临的新命题。

潘教峰认为,需建立健全法律法规、制度体系、伦理道德,促进人工智能健康发展和规范应用,把新一代人工智能带来的机遇更好地转化为推进国家治理现代化的动力和效能。

华中科技大学教授王红卫表示,虚拟数字社会的出现,给社会系统涌现与演化规律带来很多新的问题,需要研究人机融合环境下的群体合作及互动作用机制和线上-线下社会系统的协同演化机理,并针对重大社会治理问题,研究引导与干预方法,使社会系统保持正常的秩序与合理的活力。

荒漠中的自然与生命景象



▲大柴旦镇北部鱼卡镇附近地表径流冲刷留下的树状形痕迹。
▼下颌骨折的藏狐。
中国科学院西北高原生物研究所供图

近日,中国科学院西北高原生物研究所在青海地区开展了一次针对藏野驴的野外考察,发现了一系列令人惊叹的自然现象和生命奇迹。

在海西蒙古族藏族自治州大柴旦行政区北部鱼卡镇附近,考察队通过无人机航拍发现,在雨量充沛的季节,地表径流的冲刷在这片荒凉的沙漠地貌上留下了独特的树状形痕迹。这是大自然在荒漠上绘制出的独特画卷,展示了自然的神奇与魅力。

在玉树藏族自治州五道梁镇109国道附近的曲麻河流域,考察队拍摄到了一只下颌骨折的藏狐,推测可能是该藏狐在捕食高原鼠兔时不幸撞到了洞穴中的石头所致。这引发了人们对生存状况的关注,希望它能渡过难关。

本报见习记者叶满山报道

美发布5个大型物理研究优先项目



本报讯 近日,美国粒子物理学家宣布了未来5到10年的研究愿景,并发布报告《探索量子宇宙:粒子物理学创新和发现的途径》。这份由粒子物理项目优先小组(P5)编写的报告,详细介绍了美国未来应该优先资助的5个高能物理研究项目。

P5是美国国家科学院的一个小组,主要负责给美国资助高能物理研究的两个主要机构——能源部(DOE)和国家科学基金会(NSF)提供建议。

排名第一的优先项目是宇宙微波背景(CMB)第四阶段项目,即CMB-S4。该项目计划在智利的阿塔卡马沙漠和南极之间建设一个由12台射电望远镜组成的阵列,目的是寻找大爆炸后瞬间物理过程的间接证据。到目前

为止,这些过程大多是推测性的。其他4个优先项目包括研究来自太空以及在实验室制造的中微子实验、有史以来最大的暗物质探测器和研究希格斯玻色子的大型粒子对撞机。

报告还强烈建议美国不间断地资助正在进行的实验,其中包括大型强子对撞机(LHC)的第一次重大升级,这将使欧洲核子研究中心的对撞机一直运行到本世纪30年代。

这5个优先项目是从去年在西雅图举行的斯诺马斯会议提出的建议中选出的。值得一提的是,首选项目CMB-S4的目标是研究宇宙大爆炸后大约38万年产生的辐射。微波天线将测量CMB的极化,即大多数辐射电场到达地球时摆动的角度。物理学家希望由此得到的极化图能揭示引力波产生的特征模式。CMB可以探测到最古老的电磁辐射,它的极化可以提供了解更早时代的窗口。

包括欧洲普朗克太空望远镜和位于南极的BICEP2望远镜在内的多个大型实验,都试图在CMB的极化中找到原始引力波的迹象。在阿塔卡马沙漠,天文学家正在建造一个名为西蒙斯天文台的阵列,预计将于2024年年中完工。研究人员将CMB-S4设想为西蒙斯天文台的放大版,将在本世纪30年代中期开始观测。

此外,深部地下中微子实验(DUNE)已经在建设中,预计将于本世纪30年代初完成。在2014年进行的上一次优先排序工作中,P5将当时估计耗资19亿美元的DUNE列为需要资助的新项目的首要任务。此后,该项目的建设一直受到严重延误和成本超支的影响,这促使DOE将南达科他州探测器的规模缩小了近一半。即使在这个缩小的版本中,该项目耗资也预计将超过30亿美元。

许多物理学家认为,DUNE的科学依据仍然令人信服。P5正在倡导第二阶段探测器的预期尺寸,并升级实验室,使其粒子束的强度增加10倍。

(李木子)