编者按:6月24日,2023年度国家科学技术奖揭晓,浙江共有30项科技成果获奖。其中,高校科研力量发挥了至关重要的作用,由浙江主持完成的5个获奖项目均出自高校。本期特别编发报道这5个获奖项目的具体内容,以飨读者。

服务“国之大者” 力行“民之关切”

浙工大团队:10年攻坚一张“膜”

□本报通讯员 何冬健 纪叙亚

一张薄薄的分离膜,涉及多项高精尖技术,与我们的生活息息相关。从海水淡化、污水净化、废气过滤,到人工肝、人工肾,再到芯片制备……膜无所不在。而膜分离是海水淡化、超纯水制备、医药纯化、核沾染水处理的关键核心技术,对保障石化、半导体、医药、核能等国家战略产业水安全意义重大。

作为新型化工分离领域的战略制高点,如何实现绿色高效膜分离从“跟跑”到“并跑”,甚至局部“领跑”?再遵循过去的制膜、用膜方式,重复老路走不通。膜技术从制备的机理研究到应用,再到废膜回收的“一条龙”都需要

创新。

浙江工业大学团队牵头完成的“新型膜法水处理关键技术及应用”项目,历经10余年攻关,从基础理论研究入手,发明了超薄脱盐膜、长效抗污膜、核素吸附膜3类核心材料,取得新型膜分离原理、膜材料制备、膜法水处理及膜固废后处理全链条技术与工程创新,水平国际领先,打破了发达国家近50年的垄断格局。日前,该项目获得国家科学技术进步奖一等奖。

“项目成果解决了我们膜材料领域的一些卡脖子问题,使我国的膜技术从大国迈向了强国。”中国工程院院士、浙工大膜分离与水协同创新中心主任高从增说。在膜固废领域,团队将吸附与分离结合,在膜材料表

面利用亲水材料,下面分多层控制变化,将原本2~3年必须更换的污水水处理膜延长到5年。

成果显而易见:建成超大型海淡工程,国内市场占有率第一;实现芯片超纯水分离膜国产化;解决过半头部药企药物纯化难题;成果应用于30个省级行政区,技术和产品出口到24个国家……

“过去我们解决有没有的问题,今天要拿出更高技术、更高效益、更广泛应用。”高从增说。团队目前制定了研发的几大方向,最新潮的当数人工智能与膜材料、膜过程的结合,开展能源膜领域的研发与产业化工作。

10多年前,浙工大便面向国家重大需求超前布局。2013年,浙工大牵

头组建浙工大膜分离与水协同创新中心,给予中心“特区”制度保障,全力开展有组织创新。2014年,中心被省里认定为第三批协同创新中心。协同创新中心突破了机构、人员、经费等方面的壁垒,让各方科研人员能够安心稳定地对重点领域持续开展联合研究,吸引了天南海北的高校、院所、企业团队源源不断加入。

10多年来,浙工大膜分离与水协同创新中心团队授权的发明专利,近半数实现了转化或转让。团队也孵化了一批专业从事膜技术研究开发、生产制造和工程应用的企业,仅杭州地区就有20多家,杭州也由此发展成为全国领先的膜产业集聚区。

□本报通讯员 吴雅兰

全球有超过3亿人受抑郁症困扰,抑郁症甚至超越了癌症和心脏病,成为全球疾病负担排名第一的病种。但人们对抑郁症的发生机制仍不甚了解,情绪和意识在大脑中如何被表征和编码仍在初期探索阶段。

浙江大学医学院胡海岚教授团队长期从事情感与社会行为的神经机制研究。近日,由胡海岚领衔的“负性情绪和社会竞争导致抑郁症的脑机制研究”项目荣获国家自然科学基金二等奖。

科学界曾发现氯胺酮在低浓度下可以在1小时内快速改善情绪。利用氯胺酮快速起效的特点,胡海岚团队直击控制抑郁表型的关键环路,将目光聚焦于大脑皮层下的一个小核团——外侧缰核。他们发现,在抑郁症小鼠模型中,外侧缰核神经元的放电方式发生了显著的变化。这项研究在国际上首次建立了缰核的神经元活动与抑郁情绪的分子联系,阐明了氯胺酮快速抗抑郁的全新脑机制,即氯胺酮可以通过阻断外侧缰核的簇状放电,进而解除对和奖赏相关的多巴胺神经元的过度抑制,最终产生快速抗抑郁的疗效。

然而,氯胺酮作为一种毒品,在临床上作为抗抑郁药物使用还有很大局限,必须另寻他方。胡海岚团队利用脑片电生理和数学建模的方法证明,外侧缰核的簇状放电除了依赖兴奋性递质谷氨酸受体(NMDAR),还需要神经元膜电位的超极化和低电位敏感的T型钙通道(T-VSCCs)协同发挥作用。在全身或者外侧缰核内局部阻断T-VSCCs,同样产生了快速的抗抑郁效果。

继续探索,团队从分子、细胞和神经环路的层面提出了一个崭新的抑郁症发病机制。他们发现,在胶质细胞终足包裹神经元产生的狭小胞外空间内存在一个高效的钾离子缓冲体系。在负面情绪的反复刺激下,Kir4.1水平的上调导致胞外空间更多的钾离子进入到胶质细胞中,间接导致神经元膜电位下降,驱动T型钙通道和NMDA谷氨酸受体的协同打开,使神经元由单个放电进入到簇状放电模式,造成对下游奖赏中心的过度抑制,导致抑郁情绪。这一研究提示,阻断T-VSCCs或者Kir4.1通道也可能成为治疗抑郁症的有效途径。

通过这一系列工作,胡海岚团队提出了缰核簇状放电导致抑郁的新理论,改写了抑郁症核心机制上传统的抗抑郁假说,也为临床治疗提出了多个可成药的抗抑郁的新分子靶点。此外,社会竞争的成败与抑郁症的联系也非常紧密。他们巧妙设计了一个狭路相逢勇者胜的钻管测试,发现在反复胜利的过程中,来自丘脑到皮层的神经元连接的强度发生了可塑性的变化和长时程的增强,这有助于深入研究人类社会调节的神经机制、理解相关疾病。

数十年的精耕细作,胡海岚团队将抑郁产生的机制精确定位到脑区、环路、细胞的活化方式和分子,突破了人们对于精神疾病的认知,开拓了社会竞争脑机制的新研究领域,对创新相关疾病的治疗策略具有重要意义。

浙大胡海岚团队:破解大脑密码,打响抑郁症阻击战

浙大申有青团队:引导癌症细胞“主动传递”

□本报通讯员 马宇丹 陈永楠

肿瘤靶向递药是临床上广泛应用的癌症治疗手段,但传统递药系统的肿瘤靶向效率极低,疗效有限。浙江大学化学工程与生物工程学院教授申有青带领项目团队,经过15年科研攻关,发现了肿瘤主动“索取”药物的肿瘤主动递药新机制,构建了智能递药系统,克服了“从血管出不来”和“瘤内进不去”两大瓶颈难题,显著提高了靶向治疗的疗效。团队主持完成的“高分子递药载体的构筑与功能调控研究”项目,获得国家自然科学二等奖。

根据小动物模型肿瘤研究,肿瘤毛细血管有众多孔隙,递药系统可以通过这些孔隙“漏”进瘤内实现富

集。然而,临床实践发现,人的肿瘤血管孔隙少,递药系统难以从血管中“漏”出来继而进入肿瘤组织,同时这些递药系统也难以扩散到达瘤内深处,严重制约了药效发挥。

既然递药系统自身的“被动扩散”效果有限,那么能否转换思路,引导癌症细胞进行“主动传递”?从这个思路出发,团队首次发现了高分子触发细胞转运的现象,建立起肿瘤主动递药机制。原本只是被动等待的肿瘤细胞被激活了,它们不仅会主动将血液中的递药系统抓取到肿瘤组织中来,而且在自己“饱餐一顿”之后,还乐于将药物“分享”给其他肿瘤细胞。而曾经大费周章地在血液中寻找通往肿瘤组织入口的递药系统,

现在可以轻轻松松地“钻”进敌军内部,并将肿瘤细胞一网打尽。由此,肿瘤靶向递药获得了变革性的疗效。

在该理论的指导下,团队利用 γ -谷氨酰转肽酶在胰腺癌等肿瘤高表达的特点,设计合成了酶响应性高分子聚合物,使得在血液中原本呈现为电中性或电负性的纳米药,在达到肿瘤之后可快速“转性”,呈现出正电性,进而完成纳米药的跨细胞快速“接力”转运。

在创新理论的基础上,团队将视野延伸到开发合适的高分子递药材料上,提出不对称单体对“正交双点击反应”的树状高分子合成新方法,简化了合成步骤,提升了产率和合成效率,并显著提高了高分子结构的精

准性,为规模化生产铺平道路。据了解,利用新方法,第五代树状高分子在一天之内就可以合成。

为实现肿瘤靶向递药的疗效最大化,团队还梳理出包括血液循环、血管外渗、瘤内渗透、细胞摄取和药物释放在内的五步级联过程,并提出通过载体性质自适应将递药系统各功能进行集成和协同的原则,建立起载体性质调控方法,实现了递药系统的功能集成。

团队的创新性理论指导实现3项转化成果,其中1项已在美国、韩国开展临床试验并获得美国孤儿药授权,另外2项分别获中国、美国临床试验批件,为胰腺癌、肺癌和大肠癌等癌症的治疗提供有力支持。

温医大李校堃团队:发现糖脂代谢调控“新钥匙”

□本报通讯员 高拓 温彬彬

随着生活方式和营养结构发生巨大变化,以糖、脂等代谢紊乱为特征的重大代谢性疾病的患病率正在不断攀升。FGF(Fibroblast Growth Factor,成纤维细胞生长因子)被发现能调控糖脂代谢,但对于FGF如何感知并响应代谢失衡,如何激发代谢调控信号传递、稳态重建等问题,国际上仍缺乏了解。

聚焦上述难题,中国工程院院士、温州医科大学校长李校堃带领团队历经15年探索,率先发现了FGF响应代谢异常动态变化规律,在国

际上首次提出FGF传递代谢信号的“开关”学说及其受体二聚化“阈值调控模型”。由李校堃团队主持完成的“生长因子FGFs调控糖脂代谢新功能与新机制”项目,荣获国家自然科学二等奖。

以细胞生长因子为代表的内源性蛋白是挖掘重大疾病治疗新靶点、开展生物创新药物研发的重要源泉。FGF是其最大的亚家族,包含18种结构相关多肽,它们以旁分泌或内分泌方式介导器官发育、组织稳态及修复等生命过程。李校堃团队的科研项目阐释了FGF调控代谢的分子机制,进一步从机体和系统水平阐释了

“FGF-脂联素代谢轴”理论,明确了FGF重塑代谢稳态的器官交互网络及作用机理。

项目实施期间形成的理论和技术创新体系,不仅拓展了人们对FGF生物学功能的理论认知,还引领并推动了国际FGF治疗代谢性疾病新药研发的进程,全球多家生物医药企业争相布局相关靶点。其中,由该团队与安源医药科技(上海)有限公司联合研发的超长效FGF21为全球唯一C末端Fc融合的全人源化FGF21改构体,体内循环半衰期达到11天,相比野生型蛋白提高了近60倍,针对非酒精性脂肪性肝炎和高甘油三酯症的两

项国家一类新药已进入2期临床试验,并在全球开展临床试验。

李校堃团队咬定青山不放松,将一张“生长因子”蓝图绘到底,在世界上率先攻克生长因子成药难题,成功开发3个国家一类新药,用于战创伤、烧伤和糖尿病足等难愈性溃疡的治疗,临床受益患者超8000万人,为国际创伤救治提供了“中国方案”。此次国家自然科学二等奖主要成果,开辟了FGF与糖脂代谢调控的新领域,巩固了我国在全球生长因子FGF类新药研发领域的引领地位,同时也为我国原创性生物药物研发提供了值得借鉴的发展范式。

浙理工朱祖超团队:为液氧甲烷火箭“造心脏”

□本报通讯员 陈素萍

朱雀二号液氧甲烷火箭连续两次成功发射,成为全球首款和目前唯一连续成功入轨的液氧甲烷火箭。浙江理工大学机械工程学院朱祖超教授团队正是助力朱雀二号火箭发动机涡轮泵关键技术研究的专家团队。近日,由该团队领衔完成的“复杂多变工况离心泵关键技术及工程应用”项目,获得国家科学技术进步二等奖。

作为液氧甲烷运载火箭的关键核心部件,涡轮泵结构复杂且运行环境恶劣,

存在内部流动机理不清晰、流体激振难以控制、重复使用可靠性差、装配测试体系不完善等问题。

对此,朱祖超团队开展大量研究工作,突破了涡轮泵多相流动、流体动力设计、双低温同轴泵设计、高压比超音速涡轮设计、涡轮泵转子动力设计、涡轮泵装配测试的技术瓶颈,率先开发出适用于80吨和10吨液氧甲烷发动机的双低温同轴涡轮泵,实现了在朱雀二号液氧甲烷火箭的装填使用。该研究成果还填补了国内液氧甲烷火箭多项技术空白。其中,低温泵弱可压空化湍流计算方法和基于

振动响应—压力脉动—内部流动—过流部件相互作用的转子设计方法居国际领先水平。

除了支撑全球首款液氧甲烷火箭连续成功发射,在该成果技术的派生下,目前已经形成的涡轮泵技术还推广应用于低温离心泵等流体机械的研发和设计制造,进一步提升了离心泵行业的技术水平和市场竞争力。比如,应用涡轮泵低温流动计算和设计技术,朱祖超团队与企业合作开发了输送低温液态甲烷的LNG高压潜液泵,实现了其在我国沿海液化气接收站的国产化应用。

“我们的技术,保障了特种船舶离心泵核心技术自主可控,并大幅降低了高端石化离心泵进口比例。”朱祖超举例说,之前进口一台高端离心泵要3300万元,他们研发的只需800万元,连带着倒逼国外商家也开始大幅降价。

据悉,朱祖超在浙理工组建了一支拥有40名博士学位专职教师的特种流体机械创新团队,聚焦液体火箭、特种船舶和石油化工等国家重点领域,持续开展应用基础研究和技术开发应用。团队突破了高压低温离心泵设计与测试技术,支撑了全球首款液氧甲烷火箭朱雀二号成功发

射,创立了变工况低振动离心泵设计与制造技术,保障了我国特种船舶深远海机动安静航行,创建了严苛工况离心泵设计与制造技术,打破了高端石化离心泵国外长期垄断……

针对海洋微塑料污染问题,朱祖超团队就基于魔鬼鱼滤食器官的微结构,结合U形微通道中颗粒的惯性迁移特性,设计具有仿生过滤叶结构的U形微流控芯片过滤器,以实现微塑料颗粒的高通量和高效率分离。“主动对接国家重大战略需求,服务地区、行业发展,我会带领团队继续往这方面努力。”朱祖超说。