



## 编者按

工欲善其事,必先利其器。仪器是科学研究不可或缺的工具。一个国家的科研仪器研发水平,不仅是科研实力的体现,也在很大程度上决定基础科学研究的广度和深度。

一直以来,国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)面向科学前沿和需求,鼓励和培育具有原创性思想的探索,着力支持原创性重大科研仪器设备研制,为科学研究提供新的手段和工具,全面提升我国的原始创新能力。

在项目执行过程中,自然科学基金委为保证科研工作

规范、有序、高质量开展,从制度层面、执行层面开展了多项创新工作。首先,在项目遴选上,自然科学基金委立足国家战略需求,按照程序严格遴选真正具有原创性的科研仪器研制项目。其次,在项目执行中,自然科学基金委创新性地开展了多项过程监督管理工作,悉心服务科学家。最后,在项目结束后,自然科学基金委进一步开展了成果跟踪管理,使原创科研仪器得以尽快对接产业化项目。

本期基金版将总结自然科学基金委经费管理的成功经验,展示其取得的成绩。

# 科学家“看”到单分子磁信号

■本报记者 甘晓

最近,《科学》子刊《科学进展》上发表了一篇文章,来自中国科学院微观磁共振重点实验室的科研人员报道,他们实现了对细胞原位铁蛋白分子中金属离子的磁性自旋成像,将原位蛋白磁共振成像分辨率推进到了10纳米以下。

领衔这项研究的中科院院士、中国科技大学副校长杜江峰告诉《中国科学报》:“这项成果是用我们自己研发的谱仪做出来的,将为未来实现细胞原位蛋白质纳米级磁共振成像奠定重要基础。”

过去五年里,杜江峰带领的团队受到国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)的国家重大科研仪器研制项目支持,成功研发出具有我国自主知识产权的“多波段脉冲单自旋磁共振谱仪”。在最新发表的论文中,研究人员正是在这台谱仪功能基础上进一步研发了成像功能并取得成果。

回顾五年历程,不仅科学研究取得了原理和技术上的“双创新”,科研基金管理也取得了丰硕的经验。自然科学基金委数理科学部物理科学一处副处长倪培根告诉《中国科学报》:“自然科学基金委对项目遴选和资助有严格程序,并通过成立管理工作组为项目实施保驾护航,最后在结题验收环节严格‘把关’。”

## 严格遴选:指标先进、团队有“钻劲儿”

提到磁共振,人们往往想到的是医学上的一种检查方式。这种检查在强大磁场的帮助下,记录组织器官内氢原子的原子核运动,经计算和处理后获得检查部位图像,可以用来判断人体器官是否病变。

然而,当前通用的传统磁共振仪器受探测原理限制,研究对象通常为百万个分子,成像分辨率通常为毫米量级,只能测量大量分子的统计平均信息,无法观测到单个分子个体单元的独特信息。实现单分子磁共振,对于疾病早期诊

断以及物理、化学、材料、生物等领域都有积极促进意义,是一种变革性的技术手段。

“这就需要我们原理上另辟蹊径,采用新的探测原理,设计一种新的磁共振谱仪。”十多年前,从事自旋磁共振研究的杜江峰就意识到了这个问题。量子技术为他打开了新的思路,他沿着这条道路坚持走了下去。

2012年,杜江峰带领团队在科学仪器研制方面完成了中科院科研装备研制项目“脉冲式电子顺磁共振谱仪的研制”,研制成功我国首台自主知识产权的脉冲电子顺磁共振谱仪。

随后,杜江峰向自然科学基金委提出了国家重大科研仪器研制项目“多波段脉冲单自旋磁共振谱仪”的申请,目标直指领跑国际单分子磁共振研究。

根据自然科学基金委相关资料,国家重大科研仪器研制项目旨在“鼓励和培育具有原创性思想的探索性科研仪器研制”,为科学研究提供更新颖的手段和工具。因此,申请这类项目需要“过五关斩六将”:首先要通过依托部门遴选推荐,再经过专家同行评议、科学部专家咨询委员会答辩、国家重大科研仪器研制项目专家委员会会议评审,以及现场考察、资金预算评审后,最终报送到委委会审批。

经过上述程序,由于研制指标先进、创新性、团队具有多年的前期研究积累等因素,杜江峰团队获得了项目资助。

自然科学基金委数理科学部副主任蒲韵介绍:“杜江峰团队提出的科学思想具有‘原创性’,该团队研究基础深厚,过去十年来,他们陆续获得面上项目、重点项目、国家杰出青年科学基金等项目资助,这正体现出自然科学基金完备的资助格局。”

## 过程管理:以“好用”为目标

2013年1月,该项目正式启动。杜江峰团

队瞄准现代科学在单分子层面对物质组成、结构和动力学性质进行探索的迫切需求。“世界范围内没有任何已有设备对应,这将是一台完全原创型的科学仪器。”杜江峰告诉《中国科学报》,“一旦研制成功,能够显著提升磁共振技术的灵敏度和分辨率,是具有变革性意义的新颖科学仪器,将促进广泛学科领域的前沿研究。”

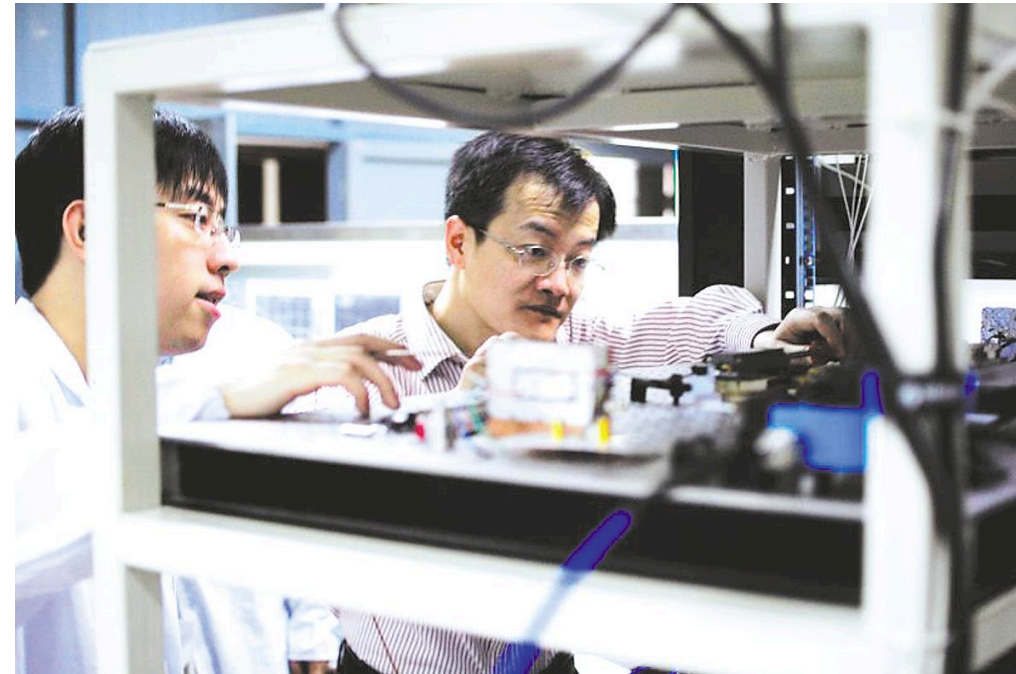
为了确保这台仪器能够真正发挥作用,科研团队先后开展了两项工作。“首先奔着仪器的科学和技术指标去,项目研发的大部分时间用在达到单核自旋探测灵敏度这一主要目标上。”杜江峰介绍。在项目后期一至一年半中,团队着力于仪器的集成、稳定性和易用性,始终把“好用”作为首要要求。

而自然科学基金委在立项之初便非常注重仪器的创新性、科学用途和技术方案的可行性。倪培根介绍,在项目获得资助后,自然科学基金委成立管理工作组和监理组,为项目顺利实施“保驾护航”。“监理组由项目依托部门组建,侧重进程监督和发现问题。”他说,“管理工作组的主要任务是针对发现的问题,提出解决方案。”

研制过程中,监理专家定期检查仪器研制的进度,与项目组讨论碰到的问题并提供建议。项目执行第二年,监理组组长、中科院电子所研究员王富良发现微波辐射结构频谱宽度范围不够明确,须进一步论证该部件的设计方案。项目组根据这一建议及时调整,保障了该部件的顺利研发和项目的整体实施进度。

五年里,科研团队在这一项目中取得了原理和技术上的“双创新”,在原理上,研究人员采用了“单电子自旋量子干涉仪”的探测原理。“我们把钻石中的一种缺陷作为‘量子传感器’,通过量子操控构建出一个‘单电子自旋量子干涉仪’。”杜江峰介绍。

这样,将被测量的分子靠近钻石传感器时,微弱的磁信号转化为量子干涉仪的相位信息,再通过量子操控实现放大,最终读取到单分子



杜江峰(右)在实验中

的磁信号。

要做好“单电子自旋量子干涉仪”并提升其探测灵敏度,研究团队还实现了多项技术上的创新。包括使用“动力学解耦技术”抑制环境噪声的影响等。

此外,项目结题验收也在严格程序下进行。“自然科学基金委专家按照计划书对技术指标进行测试,指标不能低于原计划指标。通过严格把关,保证研制仪器顺利完成并且好用。”倪培根说。

杜江峰表示,结题验收时,这台谱仪在所有关键指标上都达到并且优于既定目标,实现了单核自旋探测。

## 流程创新:边研制边科研

随着科学前沿不断发展,基础科学研究的发展将高度依赖科研仪器的水平。长期以来,我国高端科研仪器研发存在短板,与科研需求间已形成鸿沟。“研制仪器的人员不懂相关的科学怎么研究,科学研究的人员不懂相关的仪器设备怎么研制。”分析原因,杜江峰得到了这样的结论。

为此,研究团队提出了“边研制边科研”的流程创新,将谱仪研制和其前沿科学应用相结合、互相促进。通过科研来验证研制思路和技术路线的正确性,同时加强了与多个学科领域研究人员的交流。在杜江峰看来,这些工作是谱仪研制成功能够真正落实到相关领域中发挥重要作用的保证。

自然科学基金委设立仪器研制项目的初衷是通过仪器研制促进我国原创性科学研究的开展,实现并跑乃至领跑国际前沿领域。事实证明,“边研制边科研”的创新使得该项目达到了“一预期效果。这台自主研发的仪器在科学实验中表现不俗,在微观尺度磁共振谱学及其与生物、物理、信息等前沿学科交叉研究领域取得了一系列原创性科学研究成果。”

2015年,他们在国际上首次获取了直径约5纳米的单个蛋白质分子的顺磁共振谱,解析出其动力学信息,成功将电子顺磁共振技术分辨率从毫米推进到纳米,灵敏度从上百亿个分子推进到单个分子。

这项成果在《科学》上发表。杂志发表评论称该工作“实现了一个崇高的目标”,“是通往活体细胞中单蛋白分子实时成像的重要里程碑”。同时,这项成果还入选了2015年度中国科学十大进展。

2018年,他们在国际上原创性地提出了基于量子技术搜寻超越标准模型新粒子的新方法并以实验实现,被国际学术界评为能够在实验室尺度寻找新粒子的四个重要方法之一,开辟了实验探索超越标准模型新物理的新方向。

此外,团队还发表了SCI论文66篇,其中包括《科学》1篇,《自然》1篇,《自然》子刊9篇。

作为项目管理者,自然科学基金委对此给予了高度肯定。“在仪器研制子系统研制成功或者研制达到部分指标时,就可以开展研究工作了,可能产出很好的研究成果。”倪培根解释。杜江峰建议,将“边研制边科研”的流程推广到其他科研仪器的研发中。“具体实施中,仪器研制团队应与仪器的潜在用户增进交流与合作。”他说。

高端科学仪器将极大促进前沿科学研究,这是杜江峰团队在承担这一项目中最深刻的体会。科学家们期待,这一高端科学仪器的产业化布局尽快开展,让国内更多科研团队尽快用上这一新型仪器。

此外,杜江峰希望,通过谱仪的成功研制和转化,为高端科学仪器国产化探索出一条适合的道路。“当前我们能够跟国外竞争者站在同一起跑线来发展。”杜江峰强调,“形势很紧迫,国外已经有近十家相关的企业在布局这一领域。”据了解,国内国仪量子(合肥)技术有限公司正在与杜江峰团队合作,重点围绕该谱仪在材料科学方面的应用,推进产业化。

# 科学基金点亮肺部“黑洞”

■本报见习记者 程唯伽

无需注射什么药剂,也不用任何器械介入,只要吸一口气,就像按下了电源开关,将黑暗的肺部磁共振影像(MRI)世界照得灯火通明:气管、支气管、肺叶的轮廓清晰可见;肺泡膜有多厚,也可以被精准测量;甚至氧气从肺部进入血液需要多少毫秒等目前临床无法获得的气体交换功能参数也都迎刃而解。

这是什么样的神仙技能?中国科学院武汉物理与数学研究所(以下简称武汉物数所)研究员周欣可能最有体会。

过去五年里,受到国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)国家重大科研仪器设备研制专项(部委推荐)支持,周欣带领的团队成功研发出具有我国自主知识产权的“用于人体肺部重大疾病研究的磁共振成像仪器系统”,成为目前全球首套核磁共振信号增强大于57000倍的人体肺部MRI仪器,关键指标国际领先。

回顾五年历程,不仅科学研究领跑国际前沿,科研基金管理也为我国源头创新一路“保驾护航”。自然科学基金委医学科学部副主任徐岩岩告诉《中国科学报》:“自然科学基金委鼓励科学家立足国家战略需求,进行原创性和独创性的科学研究,我们按照相关管理办法对项目的实施进行后期管理和监督,服务于科学家,使其科研工作规范、有序、高质量开展。”

## 立足国家战略需求

随着空气污染等问题的加重,肺部疾病已成为严重的公共卫生问题,其中,肺癌的发病率和死亡率均居我国恶性肿瘤首位,平均每4个死亡的癌症患者中就有1人死于肺癌。

然而,对于肺部疾病的诊断,传统的胸透、电子计算机断层扫描(CT)和正电子发射断层扫描(PET)等临床常规的肺部影像检测均为有电离辐射的检查手段,不建议短期内重复检测。

“无论是面对国家发展需求,还是与国际科技强国相比,我国高性能医疗器械的自主研发能力依然较弱,多数依赖于国外进口。要使用国产医疗器械真正‘做得出、推得开、有效益’,需要在核心技术上下功夫。”谈及当初的研究计



周欣在工作中

划,周欣告诉《中国科学报》。

为了扭转关键技术“卡脖子”的局面,周欣向自然科学基金委提出了国家重大科研仪器设备研制项目“用于人体肺部重大疾病研究的磁共振成像仪器系统”的申请。

“传统的磁共振成像技术只能对水成像,由于肺部特殊的空腔结构,检测时存在‘盲区’,如果用氦气作为造影剂,且信号足够大,可能把肺部照得通明。”他说,“该项目的立项符合我国肺部疾病研究与诊疗的重大需求,具有科学研究的必要性和迫切性,要想克服传统MRI不能对肺部成像的挑战,需要研究和解决最重要的前沿技术,如激光光源新原理、磁共振新技术、电子技术新方法、无线物理新概念等,科学意义重大。美国等发达国家已开始加大研发投入,武汉物数所前期已有多年研究基础和专利布局,与国际水平相当,若不尽快研制出整套肺部MRI仪器系统,将丧失有利的时机。”

然而,这样的设想并非所有人都认同。

“刚接到这个项目,有些专家光看标题就认为是不可能实现的事,说将磁共振用于检测肺部,这不是开玩笑嘛!”回忆立项申请之初,自然科学基金委医学科学部处长李恩中告诉《中国科学报》,“不过之后的一系列结果证实,梦想是可以变成现实的。”

2012年,自然科学基金委医学科学部在委里计划局的统一安排下,对该项目进行了通讯评审。在多数通讯评审专家同意的立项基础上,自然科学基金委医学科学部按照程序召开专家咨询委员会遴选和论证会议,进行评估。

过五关斩六将,由于该项目的理论操作性和具有的特殊战略意义,这项曾被视为“开玩笑”的计划最终获得了项目资助。

## 定期跟踪监督检查

2013年,项目正式启动。回顾仪器样机设计到组装测试直至最后对仪器进行动物和人体试验的这段时光,周欣表示,自然科学基金委及时地对项目经费进行过程监督检查,定期跟踪

该重大仪器的“孵化”过程。

徐岩岩介绍,自然科学基金委每年都会组织专家参与项目管理工作,包括进行项目启动、年度交流和中期检查直至最后的结题验收。

在仪器研制过程中,令周欣印象最深的,无疑是自然科学基金委对学科交叉融合的重视。“仪器研制工作涉及物理、化学、生物、医学等多专业的学科交叉研究。自然科学基金委每年都会对项目承担单位组织年度交流会,邀请不同领域的专家到会进行现场指导和研讨交流。”周欣说。

例如,针对肺部气体磁共振成像仪器项目,自然科学基金委有针对性地邀请了百余人次全国知名影像学专家和临床医生到仪器研发测试现场指导,共同优化仪器的性能指标,研讨面临的临床科学问题。

在专家组的指导下,周欣团队在极化气体产生装置、肺部气体信号检测、常规MRI系统兼容等仪器核心技术创新方面取得了多项原创成果:“MRI信号增强大于57000倍,有效解决了因肺部气体MRI信号强度低造成的无法成像的难题;动态成像采样速率达到202毫秒/帧,这是目前世界上最快的高分辨率人体肺部气体MRI成像采样速率,提升了肺部气体吸入过程的动态评估技术;兼容医院常规MRI系统,创新性研发的可穿戴式肺部成像探头和外挂式变频成像系统,使目前商业MRI仪器可扩展具备肺部成像功能。”

在验收阶段,为确保仪器的万无一失,自然科学基金委还特意派出由三个小组组成的验收专家组进行全方位审核。

李恩中告诉记者:“我们组建的三个小组分别为仪器测试、档案审核和财务验收小组。三个小组合成为一个验收组。验收工作大约需要经过一周的时间,最后专家组给出验收意见。”

其中,仪器测试组主要测试器材的实用性与稳定性,档案小组针对设计图纸、电子文档等进行查验,财务验收组则审核所有支出的合法性。

周欣表示,结题验收时,这台肺部气体磁共振成像仪器在所有关键指标上都达到并且优于既定目标,关键技术指标国际领先,有望解决我国肺部影像检测的技术难题。

## 重视成果管理

俗话说:工欲善其事,必先利其器。科研仪器是科学研究不可或缺的工具,在科研仪器上率先突破,才能占据科学研究的制高点。但如何将其推向产业化应用,可能是每位研究者的“心病”。

为此,自然科学基金委贴心地为项目负责人在人才培养和深入研究两方面提供资金支持。徐岩岩介绍:“在项目中期评估和验收成功后,项目负责人又连续得到国家杰出青年科学基金和国家重大研究计划的重点支持项目,有力推动了后续工作的展开。”

在此支持下,该仪器系统现已进入临床前测试,与多家三甲医院合作研究肺癌、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、放射性肺损伤等病例累计近300例。同时,该项目成果知识产权已成功转移转化。

周欣告诉记者,在肺部结构成像方面,该仪器能探测到临床CT不能发现的肺部通气早期病灶,无损、定量、可视化地检测肺内气体扩散能力的变化,很好地反映慢阻肺患者肺内微结构的变化,对慢阻肺患者的分级也与临床肺功能分级标准一致。

此外,该仪器还可无损地获得一系列重要的肺部结构和功能生理参数,如肺部气-血屏障的厚度、肺部气-血交换时间、肺泡的增大和损坏程度等。

“这些生理参数都是目前临床影像手段不能无创、实时获得的。”周欣说。

2018年,武汉物数所联合上海联影医疗科技有限公司,横店集团成立了“中科极化医疗科技有限公司”,标志着该项目正式进入产业化进程。

“感谢自然科学基金委对肺成像项目进行了细致入微的个性化管理和指导,保障项目可以良好地开展实施并顺利结题。”周欣说。周欣希望自然科学基金委关注项目后续进展,使项目建立的肺部影像平台可以平稳运行和维护,从而更深入、更广泛地开展肺部重大疾病基础科学研究,服务于我国公共卫生事业。