

为救更多患儿 他们与罕见病“元凶”化敌为友

■本报记者 赵广立

为救助一个患上“无名炎症”的孩子，花两年多时间揪出一个从未见过的致病基因，值得吗？

由浙江大学生命科学研究院教授周青、良渚实验室研究员俞晓敏及温州医科大学附属第二医院儿童风湿科主任郑雯洁等人组成的“基础—临床”联合研究团队给出的答案是肯定的。他们觉得，即便是罕见病，一个致病基因的背后，也会有成千上万等待被救助的患者。在精准医疗的路上，“一个都不能少”。

联合研究团队不仅使患儿病理研究“柳暗花明”，更通过与“元凶”化敌为友，找到了相关疾病诊治的“又一村”。相关研究近日发表于《免疫》。

“无名炎症”背后的谜

3年前的一天，郑雯洁接诊了一个罕见病例。一个名叫丫丫（化名）的孩子在本该活蹦乱跳的年纪，却因反复关节肿痛10年多而只能跛行。11岁时，她的身高只有122厘米，与7岁孩童相当。

郑雯洁很快组织医院的儿童关节炎多学科协作团队会诊。仔细讨论后，丫丫的病情被诊断为“慢性复发性多灶性骨髓炎”。经验告诉郑雯洁，要通过基因测序技术才能查出孩子的真正病因。然而，丫丫及其父母的全身外显子测序结果为阴性。这意味着人类目前已知的致病基因无法解释丫丫的病情。

困惑之余，她想到了擅长临床遗传诊断和致病基因鉴定的周青。

5年前，郑雯洁与周青在学术会议上相识，两人一临床、一基础，志趣相投、理念相和，由此开启了长久的互补合作。在丫丫之前，她们联手诊断了相当多的自身炎症性疾病患者。

“我们长时间合作的目标，是发现一些罕见病患者的致病突变，进而对患者进行有效治疗。”周青告诉《中国科学报》。

郑雯洁向周青详细介绍了丫丫的病情和基因检测结果。随后，周青组织团队在实

验室对丫丫及其家系的基因组数据作进一步分析。分析结果很快出炉，仍然是阴性。

“这个结果其实在我们预料之中。”周青说，现阶段基因检测机构对已知致病基因的检测水平已经很高，结果基本不会有问题。

但这并不意味着无计可施。多年来跟自身炎症性疾病打交道让周青学到了一点：当现有科研成果无法解释该疾病时，那就有可能存在此前未被报道的致病基因。

揪出幕后“元凶”

周青等人进一步探索发现，丫丫的IL1R1基因携带一个新发突变——K131E突变。这个突变，一下子把周青的思绪拉回到10多年前。

2009年，刚从中国科学院基因组研究所博士毕业的周青在《新英格兰医学杂志》上看到，美国国立卫生研究院的研究者Daniel Kastner鉴定了一个名为IL1RN的致病基因，并成功救治了患者。丫丫与那位患者有着类似的疾病表现，两人的基因突变(IL1R1与IL1RN)，还处在相同的信号传导通路上。

直觉告诉周青，这个位于IL1R1上的K131E突变，极有可能就是丫丫患病的原因。

已有研究表明，IL-1通路在免疫调节中起重要作用，它通过IL-1与其受体IL-1R1的相互作用激活免疫细胞和炎症反应，以帮助机体对抗感染和修复受损组织。这让周青觉得病情的关键很可能就在突变的IL-1R1上。

在与郑雯洁多次讨论后，周青首先带领团队展开了大规模人群基因组数据筛查，对突变可能造成的蛋白功能影响提出猜想。从基因突变着手，研究团队验证了突变的功能及其致病机制。他们还构建了基因突变的小鼠动物模型，得到的结果和猜想的一样。

“团队获得第一个阳性数据花了几个月时间，而整个过程花费了两年多时间。”周青说，这期间他们经历了多次失败和打击，好在功夫不负有心人。

两年多的实验结果表明，K131E突变不影响受体IL-1R1与促炎细胞因子IL-1β、IL-1α相互作用，却影响拮抗因子IL-1Ra与其结合。这使得激活的IL-1信号通路无法得到有效的负向调控，这与丫丫的生化指标极为吻合。

此外，动物模型实验也证明了携带IL-1R1基因突变的小鼠相较于野生型小鼠更易发生关节炎。这也与丫丫的临床表型高度相似。

IL-1R1突变的致病性已确认，给丫丫的病情带来了转机。经医院内外多轮专家论证后，他们获得了医院伦理委员会批准和丫丫父母的知情同意，决定给丫丫注射靶向IL-1β的“卡那单抗”进行治疗。尽管对用药效果有一定预期，但大家的心始终悬在半空。

结果比预期还要好。接受靶向IL-1治疗后，丫丫的病情迅速好转，治疗前因膝关节疼痛而难以正常行走，治疗后已经能和正常孩子一样跑步、跳绳，身高也快速蹿升——治疗13个月，身高长了13厘米。

周青告诉《中国科学报》，很快，全球范围内持续更新的关于人类基因和遗传紊乱的数据库“人类孟德尔遗传数据库”将收录由于IL-1R1突变导致的新型自身炎症性疾病——IL-1R1对IL-1Ra敏感性的丧失(LIRSA)。

与基因突变“化敌为友”

IL-1通路是当前治疗炎症性疾病的重要靶点，而针对该通路已有多款药物被研发。丫丫的病例让周青团队想到，IL-1通路对机体的免疫反应至关重要，但过度或持续的IL-1信号激活可能导致炎症性疾病的发生。这启发了周青、俞晓敏等人，可以利用出现在丫丫身上的致病突变，对相关药物作优化改造。

列洛西普是再生元制药公司于2008年研发的一款靶向IL-1α和IL-1β的药物。这款药物有一个致命缺陷，它在结合患者体

内的IL-1α/IL-1β时，无差别地识别结合拮抗剂IL-1Ra。这不仅降低了药物有效性，也削弱了IL-1Ra这一天然抑制剂的功效。

联想到处于IL-1R1胞外段的K131E突变可以抑制受体与IL-1Ra的结合，又不影响与IL-1β、IL-1α的相互作用，那么在列洛西普中引入K131E突变，是否可以弥补这一药物的缺陷？研究团队基于实验前理论论证过程的充分准备，顺利地开展了对这款药物的改造和体内外功能论证。

“过程还算顺利，前后大概用了一年左右时间。”周青说，一款新的、特异性靶向IL-1α和IL-1β但不结合IL-1Ra的创新药——rilabnacept诞生了。

谁能想到，一个给丫丫带来病痛基因突变，经科学家的奇思改造后，可能在不久的将来造福更多患者。

“这款药物要投入临床，还需要进行一些药理学和毒理学实验及动物实验。但因为这个药物突变改造前已经经历了多年的临床论证，其安全性有保证，因此我们对这款新药进入临床应用充满信心。”周青说。

从一个剥夺患儿快乐的“无名炎症”，到临床和基础研究的完美配合，再到“化敌为友”的奇妙构思，这是一个激动人心的暖心故事。

“从一个‘丫丫’出发，未来可能会救助无数的‘丫丫’，这是最令我们激动的。”周青对《中国科学报》说，她一直以来有个“心病”，许多自身炎症性疾病患者对这类病症认识不足，不了解这是一类遗传病，以至于到处求医问药也得不到有效救治。

“治疗包括自身炎症性疾病在内的罕见病，需要基础和临床的紧密合作，充分利用现有的医学技术和药物，同时不断探索新的治疗方法和药物。”周青说，希望聚集社会各界的力量，真正做到在精准医疗的路上“一个都不能少”。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.05.014>

聚集诱导发光领域科研发展与影响力报告发布



AIE研究相关产品。 爱思唯尔供图

本报讯(记者朱汉斌)近日,聚集诱导发光(AIE)高等研究院与爱思唯尔在广州共同发布《聚集诱导发光(AIE)2001—2021科研发展与影响力报告》(以下简称《报告》)的中、英文完整版,以及由科学出版社出版的同名纸质书。

“这份《报告》是一部AIE领域的20年征程巡礼,它从科研覆盖领域进行广泛性、先进性和交叉性分析,客观展现了AIE研究从量到质的蜕变与跃迁。”中国科学院院士、AIE高等研究院副院长唐本忠指出,《报告》不仅对一线科研人员和领导决策层有参考价值,而且对AIE领域的研究向产业化转化的战略布局有指导意义。

AIE是在2001年由唐本忠团队首次提出的全新概念。作为中国科学家引领的新兴研究领域,AIE在产业转化与应用方面具有广阔的前景,特别在光电器件、化学传感、生物医疗和智能响应等领域,是备受全球关注的研究热点。

记者了解到,《报告》以爱思唯尔旗下摘要及引文数据库Scopus、科研分析平台SciVal和专利分析平台LexisNexis®、PatentSight®作为主要数据来源,运用文献计量和引文分析方法,综合利用多个大数据指标,对AIE领域在20年间的科研成果和相关专利进行全面分析,展现该领域科研文献整体表现、科研发展趋势和科研成果转化情况。

《报告》显示,2001年到2021年间,中国共发表6602篇AIE相关文献,全球占比74.7%;中国一直是AIE领域高被引文献产出领先的国家,发表与AIE相关的全部文献中,前1%高被引文献占5.3%,前10%高被引文献占35.5%,均高于领域内全球平均水平。

截至2021年底,中国在AIE领域的有效专利族累计数量为1488项,全球占比92%。随着AIE领域主导理论相继确立并不断完善,该领域已进入从科研理论向产业应用发展的关键转型期,领域内的科研工作者开始与产业界合作开展应用研究。

中国首台(套)大孔径磁共振功能创新应用成果发布

本报讯(记者王敏)6月16日,中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)(以下简称中国科大附一院)和安徽省生命健康产业推进组工作专班办公室在安徽合肥联合主办中国首台(套)大孔径磁共振功能创新应用成果发布会,向全国乃至全世界推介“磁共振引导精准微创治疗系统”。

和人们传统认知中用于检查诊断的磁共振设备不同,科研人员对这台设备“增肥减个”。它的孔径达81厘米,为目前全球最大,比一般磁共振设备孔径增大了15%,机身则缩短了30%。因为身形特殊、威力不小,科研人员和医护人员亲切地称其为“白胖子”。

这样的独特设计是为了留下更充足的手术空间,方便医生介入治疗操作。另外,与“白胖子”配套的所有操作治疗的设备、耗材都具有磁兼容性,也就是说,所有的检查治疗都不怕磁场吸引。

“白胖子”由安徽硕金医疗设备有限公司和中国科大附一院联合研发。“‘白胖子’是我们国产的,具有自主知识产权的设备系统。”中国科大附一院影像科主任吕维富说。

2023年1月,“磁共振引导精准微创治疗系统”首次在中国科大附一院投入临床使用。截至目前,该系统已经帮助医生团队为70多位患者解除了病痛困扰,在肿瘤消融介入治疗以及血管、非血管介入治疗领域展示出优势。

发布会上,专家鉴定委员会宣布了临床鉴定结果:该套设备硬件设计合理、可操作性强,可以满足临床磁共振介入操作需要;软件设计合理,介入磁共振快速成像序列完备,解剖空间定位的显示能满足相关介入操作需求;手术操作创伤小、定位精确、术中可实时评估,无电离辐射,临床应用广泛,适用于经非血管及经血管途径的各种临床介入治疗操作;该套设备技术成果的创新性和先进性均达到临床软体设计的要求,成果达到国内领先水平,填补了国产高场强介入型磁共振设备的空白。

2023年度视觉与学习青年学者研讨会召开

本报讯(记者陈彬)近日,由江南大学承办的2023年度视觉与学习青年学者研讨会(VALSE 2023)在无锡召开。

据悉,VALSE发起于2011年,每年举办一次,本着“倡导学术平等,深度前沿交流;恪守科学精神,践行学术契约;热心学术服务,促进沟通合作”的理念和使命,旨在为全球计算机视觉、模式识别、机器学习、多媒体技术等相关领域的华人青年学者提供一个平等、自由的学术交流舞台。

本届会议共有3场大会主旨报告、4场大会特邀报告、12场年度进展报告、4场讲习班、20场研讨会、186篇顶会顶刊论文墙报展示。会议注册参会人数超过5600人,创历史新高。

本届大会还吸引了相关领域很多一线企业作为合作单位,派出CEO或技术高管积极参与大会,以工业界技术进展报告和演示系统展示等多种方式,分享来自工业界的经验。

■ 简讯

《肯尼亚植物志》国内首发

本报讯(记者李思辉 通讯员江珊)6月15日,由长江出版传媒和中国科学院武汉植物园主办的《肯尼亚植物志》新书国内首发暨中肯合作出版研讨会在北京召开。

为促进与非洲国家的合作,中国科学院自2013年起在肯尼亚建设中-非联合研究中心,在生态环境与生物多样性保护、水与粮食安全、公共健康等重要领域加强合作。

中国科学院中-非联合研究中心负责人介绍,近10年来,中-非联合研究中心组织中肯学者在肯尼亚开展了广泛的野外调查,采集了大量标本,拍摄了大量植物照片,发现了多个新种、新记录种,取得了丰硕的阶段性研究成果。《肯尼亚植物志》是基于广泛的文献考证、标本查阅和鉴定,以及团队在肯尼亚开展的多次野外考察成果等,结合最新研究编撰而成的详细记载肯尼亚所有维管植物的分类学专著,共分为31卷,收录了近7000个物种。

如何推动科普高质量发展

■张明伟

党的二十大报告既强调高质量发展是全面建设社会主义现代化国家的首要任务,也强调坚持创新在我国现代化建设全局中的核心地位。习近平总书记曾指出,科技创新、科学普及是实现创新发展的两翼,要把科学普及放在与科技创新同等重要的位置。因此,加强科普能力建设,推动科普高质量发展,对于全面建设社会主义现代化国家具有重要意义。

近年来,全社会对科普的重视程度明显增强,科普管理和组织体系逐渐完备,科普经费投入稳步增长,科普服务和作品供给不断提质,信息化水平显著进步。但不可否认的是,当前科普工作仍然存在一些问题。

首先,科普目标的真正提升尚不到位。2020年全国公民具备基本科学素质的比例从2010年的3.27%大幅上升到10.56%,其中上海、北京均超24%。尽管进步很大,但社会各界仍过于关注公民基本科学素质,尚未将视线转向更高层次的目标。其次,科普内容过于关注存量知识。随着公众受教育年限的提高,存量知识的传授应逐渐由教育部门完成,但目前的科普内容仍以存量知识为主,其中增量知识,即科学家刚刚创造出来的新知识不足,同时对科学精神、科学思想、科学方法的重视程度不够。再次,落实科学普及与科技创新同等重要的制度安排不够完善,科学普及与科技创新的融合程度不高,科研工作者参与科普的意愿不足,能力不强。另外,科普主体中市场化机构较少,主体间的协同力度较弱。以最新发表的论文成果的普及为例,科技期刊与媒体之间的合作尚处于零星偶发状态。最后,网络伪科



海南省海洋与渔业科学院联合企业经过10余年技术攻关,攻克世界濒危物种波纹唇鱼全人工繁育技术难关,首批出鱼苗约6.8万尾。6月16日,该技术通过中国水产科学研究院东海水产研究所、海南大学海洋学院、海南省水产学会等机构的现场测试验收。

据介绍,波纹唇鱼在我国部分地区称为苏眉鱼,是一种濒危的海水鱼,我国已禁止波纹唇鱼野生群体捕捞。1996年,波纹唇鱼被列入世界自然保护联盟濒危物种红皮书。

图为工作人员在海南省海洋与渔业科学院琼海长坡科研基地展示波纹唇鱼幼鱼。 新华社记者张丽芸/摄

普、虚假信息、夸大成果价值的所谓“科普”信息尚未完全杜绝,优秀科普作品中的“爆款”仍然不多。

以上问题都不利于科普高质量发展。在深入分析科普高质量发展的内涵与特征、比照发达国家经验的基础上,本文提出推动科普高质量发展的建议如下:

第一,要树立更加高远的科普目标。在公民科学素质已经大幅提升的情况下,科普目标应在进一步提高公民科学素质的基础上大力拓展。首先,科普要更加有力地推动科研、推动高水平科技自立自强。通过科普,让公众更好地理解科学,从而更加支持科研、参与科研;通过科普,激发青少年的好奇心、想象力、探求欲,助力培养具备科学家潜质的创新型人才。其次,科普要更加着眼于文化建设,助力营造崇尚科学的文化氛围。通过科普,让开拓创新、求真务实的文化浸润全社会;通过科普,让科学家精神得到大力弘扬,提升公众的精神境界,促进人的全面发展。

第二,要着眼更加丰富的科普内容。科普内容要提高增量知识的比例,加大弘扬科学精神、传播科学思想、倡导科学方法力度。增量知识的载体主要是刚刚发表的科研论文,随着中国科学家发表越来越多的高质量学术论文,以新近发表于正规学术期刊的论文为主要线索或内容,相对通俗易懂、面向公众的论文新闻将成为科普增量知识的重要抓手。论文结论的获取过程以及相关讨论等,具有丰富的科学精神、科学思想、科学方法含量,对其深度挖掘并创作出优质论文

新闻将是丰富科普内容的重要手段。

第三,要出台更加务实的科普政策。在北大法律信息网的法律法规数据库中,最近6年出台的有关科普的政策和法律法规提及支持科普时的措辞普遍比较温和,主要使用“鼓励”“探索”“研究”“推动”等字眼,硬约束明显不足。建议今后出台相关政策或者法律法规时能够给出更多实实在在的“真金白银”。比如,在相关文件中规定财政科普投入占当地GDP或者税收的比例;规定科研项目资金的一定比例用于项目成果普及;明确科研人员的科普成果可以用于职称评定;提高科普作品在重要奖项中的获奖比例,比如科技进步奖中的科普作品比例、中国新闻奖中的论文新闻比例等。

第四,要打造更加专业的科普队伍。一线科普人员主要包括两类,一类是科学家,一类是科技馆、科技媒体的从业人员等,他们大多在科学背景或传播能力方面存在一定不足。未来的科普队伍建设应该精准发力,弥补两类人员的不足,使其在科普领域更加专业。科学家具有科学背景,长期以来在公众心目中具有权威性,但很多科学家不愿做、不屑做、不敢做科普,因此激励和培训更多科学家参与科普值得关注。调查发现,科学家传播本人成果的意愿明显强于参与一般科普工作,建议以论文新闻为突破口,请科学家通过接受采访甚至亲自撰写论文新闻等方式加强参与,而此过程也有利于提升科学家的传播能力。

第五,要凝聚更加协同的科普主体。要在政府部门、事业单位等科普主体的基础上积极

引入更多高新技术企业等市场化、社会化主体,进一步构建“大科普”格局。多元化的科普主体不能各自为政,而是要在政府部门的领导和统筹下充分协同,发挥各自优势,形成合力,并对工作中出现的问题协同治理。以论文新闻为例,其创作传播过程涉及论文作者、学术期刊、媒体等科普主体,他们各有职责、各有优势,相互之间只有加强协同才能形成持续生产传播优质论文新闻的良好机制。随着更多市场化主体的引入,要逐渐加强市场化机制在协同过程中发挥的作用,否则即使有暂时的协同,也难以持续。

第六,要供给更加优质的科普作品。科普能否实现高质量发展,关键看能否向公众提供高质量的科普作品。评判科普作品质量的高低,首先要看科学性,科学性存在问题的信息要通过科学家审稿、管理部门追责等途径加以杜绝。满足公众需求是优质科普作品的前提,要将大数据技术应用于公众需求分析,持续探索运用人工智能技术进行创作,紧跟媒体技术发展创作不同形式的科普作品。研究发现,新冠疫情期间中国科学报社所属微信、微博等媒体平台上有关论文新闻的阅读量、转发量、评论量等数据明显增加,因此,借力热点事件是创作优质科普作品的重要方法之一。

此外,我国还缺乏权威的关于科普发展质量的系统监测评估,建议加强科普理论研究,尤其是科普发展质量评估研究,定期发布评估报告,推动科普高质量发展。

(作者系中国科学技术大学公共事务学院在职博士研究生)